ZUR FRAGE DER EXTRAMEDULLÄREN HÄMATOPOESE DER MENSCHLICHEN MILZ BEI LEBERZIRRHOSE

Klaus - Dieter Palitzsch

Diss Frankfurt a/M
1983

Aus dem Senckenbergischen Zentrum der Pathologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a.M.
Abteilung für Pathologie I
(Leiter: Prof. Dr. med. H.J. Stutte)

Zur Frage der extramedullären Hämatopoese der menschlichen Milz bei Leberzirrhose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Klaus-Dieter Palitzsch
aus Chemnitz

Frankfurt am Main, 1984

Dekan:	Prof.Dr.med.H.J.Müller
Referent:	Prof.Dr.med.H.J.Stutte
Korreferent:	Prof.Dr.med.P.S.Mitrou

Tag der mündl.Prüfung: 22.Juni 1984

Zur Frage der extramedullären Hämatopoese der menschlichen Milz bei Leberzirrhose

Für kontinuierliche Förderung meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0033

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
MATERIAL UND METHODE	6
AUFTEILUNG IN KONTROLL- UND TESTGRUPPE	6
GESCHLECHTERVERTEILUNG	8
ALTERSVERTEILUNG	9
MAKROSKOPIE	13
MIKROSKOPIE	18
BESCHREIBUNG DES MOP-AM-01/SYSTEMS	22
STATISTIK	23
ERGEBNISSE	25
LEBER	29
KNOCHENMARK	33
MILZ UND EXTRAMEDULLÄRE HÄMATOPOESE	47
DISKUSSION	75
ZUSAMMENFASSUNG	82
LITERATURVERZEICHNIS	85
ANHANG	1o5

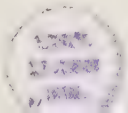
ABKÜRZUNGEN UND SYNONYME

Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase= ASDCL

Die Begriffe Myelopoese und Granulopoese werden im Text synonym verwendet.

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Seit vielen Jahrhunderten sind menschliche Blutzellen Gegenstand medizinischen Interesses. Bis zum Mittelalter galt die Lehrmeinung Galens, daß das Blut in der Leber aus Nahrungsstoffen synthetisiert werde, über die V. cava dann zum Herzen gelange, um von dort in Blutgefäßen zu den Organen zu fließen, die es verbrauchen. Die Entdeckung des geschlossenen Blutkreislaufes von Harvey 1628 widerlegte diese Theorie in eindrucksvoller Weise. Moderne wissenschaftliche Methoden unseres Jahrhunderts gaben Aufschlüsse über die Blutbildung, die Morphologie und Funktion der Blutzellen, die dem "System" Blut annähernd gerecht werden dürften. Nach Haas (1978) darf man sich die Hämatopoese wie folgt vorstellen: Zunächst entstehen im Mesenchym des Dottersacks Blutinseln aus primitiven Erythroblasten (gegen Ende der zweiten Embryonalwoche). Diese Blutinseln greifen auf den Keimling über und sind im zweiten Embryonalmonat in der Leber und im dritten Embryonalmonat auch in der Milz nachweisbar. Während Haas die Ansicht vertritt, daß die hepatolienalen Blutbildungsherde hauptsächlich aus der erythropoetischen Reihe stammen und Granulo-bzw.-Thrombozyten in diesem Stadium nur sehr spärlich anzutreffen sind, meinen Carbonell und Mitarbeiter (1982), daß bereits ab dem dritten Schwangerschaftsmonat im embryonalen Röhrenknochen eine normale Hämatopoese stattfindet, bei der alle drei Zellsysteme gleichrangig vertreten sind.
Im vierten Lebensmonat des Feten erreicht die Leber den Höhepunkt ihrer hämatopoetischen Funktion. Die Blutzellen wandern jetzt in das primäre Knochenmark,



die Hämopoese in Leber und Milz bildet sich zurück und ist zum Zeitpunkt der Geburt kaum oder nicht mehr nachweisbar. Im Knochemark sind ab diesem Moment drei Sachverhalte bemerkenswert:

1.) die Besiedlung des primären Markraumes mit kleinen lymphoiden und großen mononukleären Zellen (vermutlich Stammzellen)

2.) eine enge topographische Beziehung dieser Zellen zu den Blutgefäßen

3.) die Etablierung einer Myelopoese, die nach Haas (1978) weder im Mesenchym des Dottersacks, noch in Leber oder Milz zu einem vorherigen Zeitpunkt stattgefunden hat.

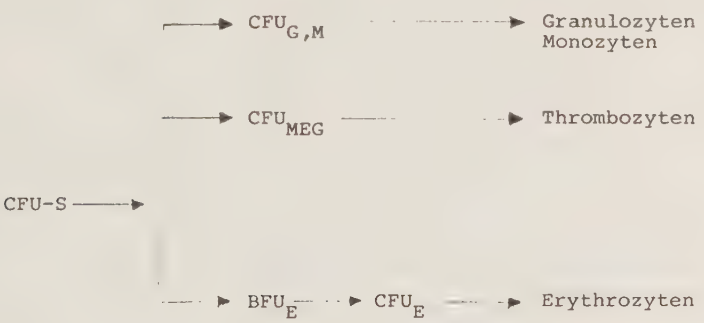
Die Punkte 1.) bis 3.) sind die Ausgangsbedingungen für die jetzt einsetzende differenzierte Hämatopoese. Tierexperimentell kann man in gewissem Umfang die Entwicklung einer Blutzelle von einer "primitiven Vorstufe" bis hin zur differenzierten Zelle verfolgen. Man ist sich darüber einig, daß sich im Knochenmark sowohl pluripotente undifferenzierte Stammzellen wie auch determinierte Stammzellen befinden. Während sich die pluripotenten Stammzellen nur unter speziellen Bedingungen teilen, proliferieren die determinierten Stammzellen und differenzieren sich sowohl in Richtung Erythro- und Myelopoese als auch in Richtung Megakaryozytopoese. Die Differenzierung wird vermutlich nerval (Hypothalamus), humoral (Poetine) und durch ortsständige Faktoren (Mikroenvironment) gesteuert. Die Vorstufen der Erythro-,Myelo- und Thrombopoese (Blasten) proliferieren im Knochenmark und reifen allmählich aus. Physiologischerweise verlassen nur reife Blutzellen

das Knochenmark oder solche Zellen, die kurz vor Abschluß ihrer Reifung stehen. Der Anteil an unreifen Vorstufen im peripheren Blut ist gering.

Abbildung 1:

Entwicklung von Blutzellen aus colony forming units (CFU). Granulozyten (M), Megakaryozyten (MEG) und Erythrozyten (E) werden unmittelbar von determinierten CFU oder über burst forming units (BFU) von der pluripotenten Stammzelle (CFU-S) abgeleitet.

Aus: Verh. Dtsch. Ges. Path. 67 (1983), 2 von H.J.Stutte.



Beim gesunden Erwachsenen findet die Blutbildung hauptsächlich in den platten Knochen (Schädel, Wirbel, Darmbeinschaufel, Rippen) und in den proximalen Anteilen der Extremitätenknochen statt.
Schon lange berichten zahlreiche Autoren über eine Blutbildung außerhalb des Knochenmarks, die sie bei Erwachsenen unter bestimmten pathologischen Bedingungen in den verschiedensten Organen nachweisen konnten.
So untersuchten Fischer und Mitarbeiter (197o) 25o Patien-

ten mit malignen Tumoren verschiedenster Genese mit und ohne Knochemarksmetastasierung und fanden in 33 Fällen extramedulläre Blutbildungsherde in der Milz der betroffenen Patienten. Im Unterschied zu leukämischen Infiltrationen waren alle drei Blutsysteme vertreten.

Wetzel et al. (197o) beschrieben bei Osteomyelosklerose extramedulläre Blutbildungsherde in Milz, Leber, Retroperitoneum, Niere, Pleura, Lungen und Lymphknoten. Die extramedulläre Hämatopoese war hier so ausgeprägt, daß man davon ausgehen darf, daß die Milz kompensatorisch das verödete Knochenmark bei der Blutbildung vertritt und zwar in ausreichendem Umfang. Auch bei der "myeloiden Metaplasie" wird extramedullär Blut gebildet. Shaver und Clore (1981) zählen dieses Krankheitsbild zum myeloproliferativen Formenkreis und definieren es durch die bestehende Anämie, die Hepatosplenomegalie und die extramedulläre Blutbildung. Valdes-Dapena und Mitarbeiter (1979) bemerkten extramedulläre Hämatopoeseherde in den Lebern Neugeborener, die am plötzlichen Kindstod verstorben waren. Allerdings erbrachten die Autoren keinen Nachweis, daß diese Blutbildungsherde keine Relikte aus der normalen fetalen Blutbildung darstellen.

Aus Italien berichteten Camaschella et al. (1981) über 9 Fälle von Thalassemia Intermedia mit extramedullärer Blutbildung im Thorax. Im Rahmen der bestehenden hämolytischen Anämie waren hier die erythropoetischen Vorstufen am häufigsten nachweisbar.

Gmeinwieser et al. (1982) konnten extramedulläre Hämatopoeseherde im hinteren Mediastinum identifizieren, die als paravertebrale Tumoren imponierten - neben ausgedehnten Fettzellansammlungen ließen sich eindeutig Zellen aller drei Blutzellsysteme erkennen. Ebenso ist die extramedulläre Blutbildung bei der hereditären Sphärocytose und anderen hämolytischen Anämien bekannt und wurde auch

im Thymus bei bestehender Thymushyperplasie beschrieben. Im Tierexperiment erzeugten Fliedner et al. (1982) extramedulläre Blutbildungsherde bei ganzkörperbestrahlten Hunden, die man mit einer autologen Stammzelltransfusion behandelte. In der Milz dieser Tiere kam es zu einer Koloniebildung extramedullärer Blutzellen; das Verhältnis Erythro-Granulo- und Thrombopoese betrug dabei 1o:6:1. Joyce (1979) beobachtete in Mäusemilzen ein enormes Ansteigen der granulopoetischen Vorstufen nach Gabe von Cyclophosphamid und bezeichnete die Milz als hämatopoetisches Organ. Die Reihe der Beispiele, bei denen extramedulläre Blutbildungsherde sicher nachgewiesen wurden, ließe sich noch fortsetzen (siehe Literaturverzeichnis). Doch die obige Aufzählung verdeutlicht, daß das Phänomen der nicht knochenmarksständigen Blutbildung häufiger vorkommt, als allgemein angenommen wird. Eigene Einzelbeobachtungen von extramedullären Blutbildungsherden in der menschlichen Milz bei bestehender Leberzirrhose waren der Anlaß für die folgende systematische quantitative (morphometrische) Untersuchung.

Kann man die extramedulläre Blutbildung als "physiologische Konsequenz" einer Knochenmarksexpansion, wie sie sich beispielsweise im Rahmen einer hämolytischen Anämie entwickelt, betrachten?

Gibt es auch beim Gesunden gelegentlich extramedulläre Blutbildungsherde in der Milz? Welche Interaktion findet zwischen den Organen Leber, Milz und Knochenmark bezüglich der Blutbildung statt und durch welche Reize kann eine extramedulläre Blutbildung in der Milz ausgelöst werden? Diese und andere Fragen werden in der folgenden Untersuchung bearbeitet.

Die Gesamtheit ist immer mehr als nur die reine Summe der Details. Deshalb soll in dieser Arbeit nicht nur ein Organsystem (Milz) dargestellt, sondern auch auf mögliche Verbindungen mehrer Organsysteme (Milz, Leber, Knochenmark) untereinander, eingegangen werden.

MATERIAL UND METHODE

Aus dem Sektionsgut des Pathologischen Instituts der Universität Frankfurt und dem Krankenhaus Nordwest in Frankfurt wurden 25 Patienten mit Leberzirrhose untersucht (Tab.2). Die 25 Kontrollfälle stammen aus dem Zentrum der Neurochirurgie und dem Zentrum der Rechtsmedizin der Universität Frankfurt (Tab. 1). Die Auswahl der Patienten mit Leberzirrhose erfolgte streng zufällig. Unabhängig vom Alter, Geschlecht und anderen möglichen Parametern, wurde jeder Patient in die Untersuchung aufgenommen, bei dem der Zeitpunkt des Todes nicht länger als sechs bis acht Stunden zurücklag. Für die Kontrollgruppe kamen jedoch nur Patienten in Betracht, die weder an einer Milz-Leber- noch Knochenmarkserkrankung litten.

Tab. 1:

Pathologische Diagnose der Kontrollgruppe n=25

Polytrauma	= 7 Fälle
Generalisierte arterielle Verschlußkrankheit mit kardiogenem Schock	= 1 Fall
Suizid durch Herzschuß	= 1 Fall
Suizid durch Erhängen	= 2 Fälle
Zustand nach Meningitis und Schädeltrepanation	= 1 Fall
Suizid durch Cyanidvergiftung	= 1 Fall
Reinfarkt	= 5 Fälle
Perforiertes Aortenaneurysma	= 1 Fall
Herzbeuteltamponade nach Ventrikelruptur	= 2 Fälle
Hinterwandinfarkt	= 1 Fall
Ungeklärtes Herz-Kreislaufversagen	= 2 Fälle
Suizid durch unbekannte Tabletten	= 1 Fall

Tab. 2:

Pathologische Diagnose der Testgruppe n=25	
Kleinknotige Leberzirrhose	= 11 Fälle
Postnekrotische Leberzirrhose	= 14 Fälle
Klinische Diagnose der Testgruppe n=25	
Schädel-Hirn-Trauma nach Treppensturz in alkoholisiertem Zustand	= 1 Fall
Leberausfallkoma	= 9 Fälle
Leberausfallkoma mit Ösophagusvarizenblutung	= 3 Fälle
Akuter Herztod	= 1 Fall
Wernicke Enzephalopathie	= 1 Fall
Portale Hypertension und Splenomegalie, Aszites, Ikterus	= 1 Fall
Herz-Kreislaufversagen	= 4 Fälle
Pfortaderthrombose	= 1 Fall
Hepatorenales Syndrom	= 1 Fall
Herzinsuffizienz, Hypertonie	= 2 Fälle
Zustand nach Lobektomie bei solitärer Lebermetastase	= 1 Fall

Die klinischen und pathologisch-anatomischen Diagnosen sind im Fall der Kontrollgruppe identisch, da die Patienten zwar in einigen Fällen die Klinik noch lebend erreichten, aber kurze Zeit später an den Folgen der oben aufgeführten "Krankheitsbilder" verstarben .

Von jedem Patienten der Testgruppe wurde in der Klinik ein Dokumentationsbogen erhoben, der folgende Parameter beinhaltet:

> Name, Vorname, Alter, Geschlecht, einweisende Station, anamnestische Hinweise auf Alkoholabusus oder leberschädigende Agentien anderer Art, Hinweise auf Grunderkrankungen, Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Erythrozyten- Leuko- und Thrombozytenzahlen, SGOT, SGPT, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Bluttransfusionen.*)

Mit Ausnahme der Personaldaten konnte dieser Klinikbogen bei der Kontrollgruppe nicht erhoben werden, was für die Auswertung des Gesamtkollektivs aber ohne Bedeutung blieb.

Tab. 3:

Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe n=25	
männliche Patienten	16
weibliche Patienten	9

Tab. 4:

Geschlechterverteilung der Testgruppe n=25	
männliche Patienten	14
weibliche Patienten	11

*) Dokumentation sämtlicher erhobener Kliniksdaten im Anhang

Die Homogenitätsprüfung ergab, daß die Geschlechterverteilung in der Kontroll- und der Testgruppe statistisch gleich ist.

Tab. 5:

Altersverteilung in der Kontrollgruppe n=25

Patient-Nummer	Alter in Jahren
1	49
2	16
3	16
4	19
5	51
6	68
7	63
8	45
9	66
1o	37
11	33
12	75
13	66
14	38
15	53
16	68
17	57
18	72
19	44
2o	82
21	61
22	63
23	71
24	68
25	69

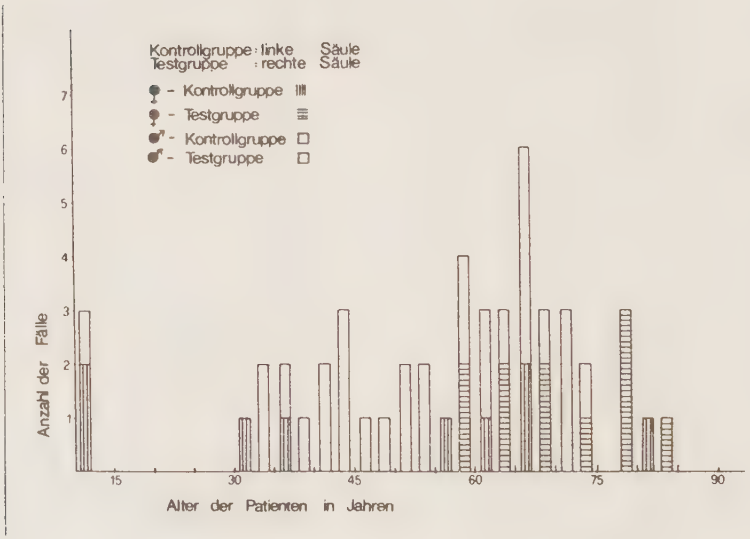
m n=16; $\bar{x}$=56,88, s=15,26

w n= 9; $\bar{x}$=48,89, s=24,o1 $\quad \bar{x}_{m+w}$=54,oo

t=1,o22 $\quad t_{23;o,o5}$=2.o687

Die Frauen und Männer der Kontrollgruppe sind gleich alt.

Abb. 2: Altersverteilung der Kontroll- und der Testgruppe (n=5o)



Tab. 6:

Altersverteilung in der Testgruppe n=25

Patient-Nummer	Alter in Jahren
1	62
2	69
3	75
4	31
5	58
6	61
7	58
8	56
9	43
1o	66
11	45
12	77
13	62
14	79
15	76
16	83
17	48
18	72
19	53
2o	33
21	45
22	51
23	6o
24	7o
25	39

*) m n=14; $\bar{x}$ =5o,57; s=12,51

w n=11; $\bar{x}$ =69,45; s= 9,o3

$\bar{x}_{m+w}$=58,88

t=4.2o94 $t_{23;o.oo1}$=3.767

Die Frauen der Testgruppe sind signifikant älter als die Männer.

*)m=männlich
w=weiblich

Bei einem Vergleich der Kontrollgruppe mit der Testgruppe ergibt sich:

$$t=2.634 \qquad t_{23;0.05}=2.0687$$

Während die Männer aus beiden Gruppen gleich alt sind, sind die Frauen aus Kontroll- und Testgruppe nicht gleich alt.

MAKROSKOPIE

In die Auswertung kamen sowohl in der Kontroll- als auch in der Testgruppe nur Patienten, deren Todeszeitpunkt nicht länger als sechs bis acht Stunden zurücklag (rasch fortschreitende Autolyse).
Im Sektionssaal wurden die unfixierten, vollständig freipräparierten Organe Leber und Milz gewogen. Dabei ergaben sich für die Kontrollgruppe folgende Organgewichte in Gramm:

Tab. 7:

Organgewichte der Kontrollgruppe in Gramm:

Fallnummer	Lebergewicht	Milzgewicht
1	2.135	185
2	91o	85
3	1.o4o	115
4	2.81o	19o
5	1.46o	13o
6	1.1oo	145
7	1.8oo	14o
8	1.79o	14o
9	1.345	11o
1o	1.72o	15o
11	1.5o5	9o
12	1.73o	38o
13	1.79o	2oo
14	2.16o	7o
15	2.43o	23o
16	3.o1o	31o
17	1.96o	11o
18	1.7oo	21o
19	1.68o	35o
2o	1.84o	21o
21	2.18o	11o
22	2.21o	11o
23	1.o8o	13o
24	2.27o	41o
25	1.59o	17o

m n=16;$\bar{x}$=1.935,s=514.31
w n= 9;$\bar{x}$=1.587,s=485.36
$\rightarrow \bar{x}_{m+w}$=1.81o,s=895.46——Leber

m n=16;$\bar{x}$=213.44,s=96.48
w n= 9;$\bar{x}$=122.78,s=44.73
$\rightarrow \bar{x}_{m+w}$=18o.8o,s=91.97——Milz

Tab. 8:

Organgewichte der Testgruppe in Gramm:

Fallnummer	Lebergewicht	Milzgewicht
1	2.35o	26o
2	81o	18o
3	99o	26o
4	1.91o	1.485
5	2.217	75o
6	1.61o	84o
7	1.825	52o
8	1.615	315
9	1.65o	7o
1o	2.1oo	11o
11	1.625	52o
12	75o	22o
13	2.32o	27o
14	855	255
15	1.315	325
16	1.23o	37o
17	1.63o	375
18	1.42o	44o
19	2.25o	15o
2o	2.19o	85o
21	1.73o	54o
22	1.37o	19o
23	1.87o	335
24	1.465	2oo
25	1.96o	52o

m n=14;$\bar{x}$=1.828,s=326.61
w n=11;$\bar{x}$=1.4o6,s=54o,29
$\rightarrow \bar{x}_{m+w}$=1.642,s=476.46——Leber

m n=14;$\bar{x}$=49o.71,s=364.5o
w n=11;$\bar{x}$=316.36,s=188,96
$\rightarrow \bar{x}_{m+w}$= 414,s=3o7.64——Milz

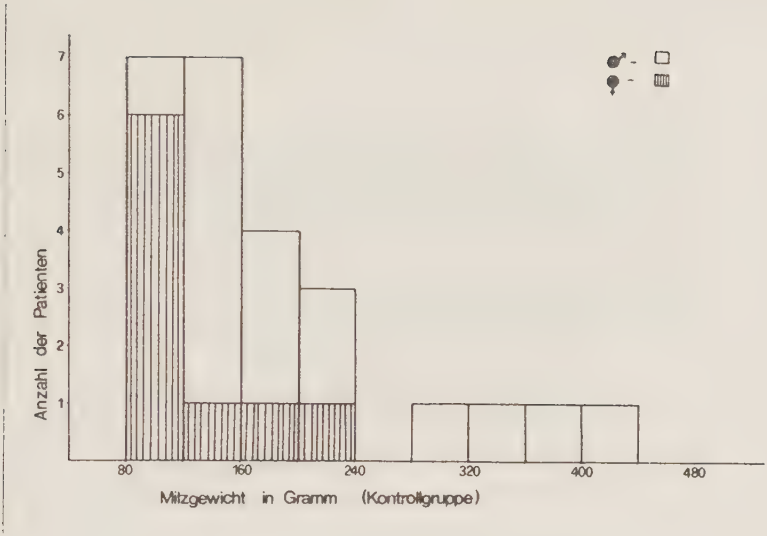


Abb. 3: Verteilung des Milzgewichtes beim Gesunden , (Kontrollgruppe n=25)

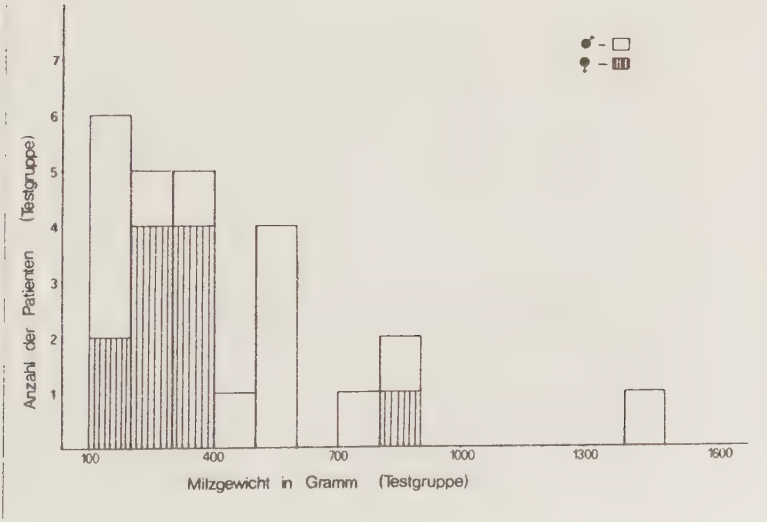


Abb. 4: Verteilung des Milzgewichtes bei Leberzirrhose (Testgruppe n=25)

Nach dem Wiegen wurden sowohl aus der Leber wie auch aus der Milz je drei Parenchymproben entnommen mit einer durchschnittlichen Kantenlänge von 1 - 1,5 cm.

Entnahmestellen in der Leber

I.) ein dreieckiges Gewebsstück aus dem Kapselbereich des rechten Leberlappens,
II.) ein rechteckiges Gewebsstück aus dem rechten Leberlappen,
III.) ein quadratisches Gewebsstück aus dem linken Leberlappen.

Entnahmestellen in der Milz

I.) ein dreieckiges Gewebsstück subkapsulär aus dem Hilusbereich,
II.) ein rechteckiges Gewebsstück vom oberen Milzpol,
III.) ein quadratisches Gewebsstück vom unteren Milzpol.

Zusätzlich zu Milz und Leber wurde ein Stück Knochenmark entnommen. Als geeignetste Entnahmestelle erwies sich der 1. Lendenwirbel. Insgesamt wurden bei jedem Patienten sowohl in der Kontroll- wie auch in der Testgruppe 7 Gewebsproben (3 Leber, 3 Milz, 1 Knochenmark) entnommen. Die Leberzirrhosen ließen sich alle bereits makroskopisch verifizieren. In den meisten Fällen bestand in der Testgruppe eine Splenomegalie, legt man für Erwachsene der entsprechenden Altersgruppen ein Normgewicht der Milz von 1oo - 25o Gramm zugrunde (Myers et al. 1974). Das Knochenmark wurde makroskopisch nur nach seiner Farbe beurteilt. Weder in der Kontroll- noch in der Testgruppe befand sich ein Patient, dessen Knochenmarksfarbe auf eine Erkrankung dieses Systems hätte schließen lassen. Die sieben Gewebsproben wurden

über 24 Stunden in 4% gepuffertem Formalin fixiert. Nach Fixation wurde das Spongiosastückchen zusätzlich 16 - 24 Stunden in einem Gemisch aus Ameisen- und Salzsäure entkalkt.
Die Einbettung der Parenchymproben in Paraplast^{R} erfolgte in üblicher Weise, anschließend wurden 2 - 5 µ dicke Schnitte angefertigt.

Nach Entparaffinierung wurden folgende Färbungen angefertigt:

Hämatoxylin-Eosin Domagk	Leber
Giemsa Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase	Milz
Hämatoxylin-Eosin Giemsa	Knochenmark

Sämtliche Färbungen wurden nach den üblichen Färbemethoden angefertigt. Die Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase (im folgenden Text = ASDCl) wurde nach der Anleitung von Leder (1975) hergestellt.
Die pathologisch-anatomische Beurteilung der Leber erfolgte anhand der Hämatoxylin-Eosin Färbung, die Domagk-Färbung diente zum Nachweis des Bindegewebsgehaltes in der Leber.
In der Milz erfolgte die Suche nach Vorstufen der Erythropoese mittels der Giemsa-Färbung, die Granulopoese und ihre Vorstufen wurden selektiv mit der ASDCl dargestellt. Eine spezielle Färbung für die Thrombopoese wurde nicht angefertigt, da Megakaryozyten eindeutig im Giemsa-Präparat nachweisbar sind. Die Bestimmung des Fettanteils und des blutbildenden Anteils im Knochenmark er-

folgte bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Für die Darstellung der Erythro-Myelo- und Thrombopoese wurde die Giemsa-Färbung herangezogen.

MIKROSKOPIE

Für die mikroskopische Analyse standen pro Patient folgende Schnitte zur Verfügung:

3 Schnitte	Hämatoxylin-Eosin	Leber
3 Schnitte	Domagk	
3 Schnitte	Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase	Milz
3 Schnitte	Giemsa	
1 Schnitt	Hämatoxylin-Eosin	Knochenmark
1 Schnitt	Giemsa	
14	Summe	

Insgesamt wurden 14 x 5o (Gesamtkollektiv) = 7oo Präparate ausgewertet.

Leber

Zunächst erfolgte in den drei Hämatoxylin-Eosin-Schnitten (Dreieck, Rechteck, Quadrat) bei 5o - 1oo-facher Vergrößerung die histologische Diagnosestellung. Der Bindegewebsgehalt, der noch vorhandene Parenchymanteil und die Reststrukturen (Gallengänge, Gefäße, Artefakte) der Leber wurden morphometrisch bei 5o-facher Vergrößerung mit dem MOP-AM-01/System in der Domagk-Färbung ausgewertet.

Da die Genauigkeit der morphometrischen Analyse mit der Anzahl der ausgewerteten Gesichtsfelder zunimmt, wurde keine definierte Anzahl von Gesichtsfeldern, sondern das gesamte Präparat begutachtet. Einzige Bedingung war die Auswertung von vollständigen Gesichtsfeldern. Gesichtsfelder mit Gewebsrissen und deshalb unvollständiger Darstellung blieben unbewertet.

Durchschnittlich ausgezählte Gesichtsfelder in der Kontrollgruppe:

Dreieckiges Gewebsstück	$\bar{x}$=1o.52
Rechteckiges Gewebsstück	$\bar{x}$=11.oo
Quadratisches Gewebsstück	$\bar{x}$= 9.o8
Summe der durchschnittlich ausgezählten Gesichtsfelder (Dreieck, Rechteck, Quadrat) in der Kontrollgruppe: =	$\bar{x}$=3o.6o

Durchschnittlich ausgezählte Gesichtsfelder in der Testgruppe:

Dreieckiges Gewebsstück	$\bar{x}$=1o.76
Rechteckiges Gewebsstück	$\bar{x}$=1o.48
Quadratisches Gewebsstück	$\bar{x}$= 8.88
Summe der durchschnittlich ausgezählten Gesichtsfelder (Dreieck, Rechteck, Quadrat) in der Testgruppe: =	$\bar{x}$=3o.12

Knochemark

Die Diagnose, ob es sich um einen physiologischen oder pathologischen Knochenmarksbefund handelte, wurde im Giemsa-Präparat bei 25o-facher Vergrößerung gestellt.

Analog zur Leber wurden der Fettzellanteil, das blutbildende Mark und die Reststrukturen (Sinusoide, Spongiosabälkchen usw.) mit dem MOP-AM-01/System bei 1oo-facher Vergrößerung im Hämatoxylin-Eosin-Präparat bestimmt. Auch hier wurde das gesamte Präparat morphometrisch beurteilt. Gesichtsfelder mit Gewebsrissen kamen nicht in die Auswertung.

Durchschnittlich ausgezählte Gesichtsfelder in der Kontrollgruppe:

$\bar{x}$=2o.88

Durchschnittlich ausgezählte Gesichtsfelder in der Testgruppe:

$\bar{x}$=2o.96

M i l z

Bei der Bewertung der blutbildenden Zellen in der Milz war die Anzahl der auszuwertenden Gesichtsfelder mit 25 vorgegeben (=durchschnittliche Anzahl der Gesichtsfelder, die man pro Schnitt - Dreieck, Rechteck, Quadrat - auswerten konnte). Da für jede Färbung (Giemsa, ASDCL) drei Schnitte aus drei verschiedenen Milzregionen zur Verfügung standen, wurden sowohl für die Erythro- und Thrombopoese als auch für die Myelopoese je 75 Gesichtsfelder ausgezählt. Anhaltspunkt für die Suche nach Vorstufen der Erythropoese war die Einteilung der Vorstufen von E_1-E_5 (Proerythroblast-oxyphiler Normoblast). Gesucht wurde bei 4oo-facher Vergrößerung nach Erythroblasten (E_2-E_5), da der lichtmikroskopischen Auswertung Grenzen gesetzt sind. Die einzelnen Formen der Erythro-

blasten unterscheiden sich lediglich durch die Struktur ihres Kernchromatins und die oft kaum zu erkennenden Nukleolen. Einen sehr schmalen Zytoplasmasaum haben sie alle gemeinsam. Erythroblasten konnten eindeutig identifiziert werden, die Entscheidung, ob nun aber ein E_2- oder ein E_3-Erythroblast vorlag, konnte nicht immer zweifelsfrei gefällt werden und hätte die Lichtmikroskopie sicher überfordert.
Die Größe der Erythropoeseherde wurde nach ihrem Zellgehalt in drei Klassen unterteilt:

Erythropoeseherde aus 1 Zelle, 2-4 Zellen und mehr als 5 Zellen.

Im Falle der Thrombopoese wurde nach Megakaryoblasten bzw. Promegakaryozyten gesucht, für die, da sie meist nur solitär auftreten, keine weitere Gruppeneinteilung vorgenommen wurde. Da Promegakaryozyten größer sind als andere hämatopoetische Zellen, war ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal gegeben. Eine Trennung von Megakaryoblasten und Promegakaryozyten ist nicht immer möglich, da beide eine hohe Kern-Zytoplasma-Relation haben und vom Zellkern (plump, nicht regelmäßig und oft eingekerbt) nicht sicher voneinander zu unterscheiden sind.
Bei den Myelopoesezellen wurde ebenfalls eine Klasseneinteilung in 1 Zelle, 2 -4 Zellen und mehr als 5 Zellen vorgenommen. Ihre Darstellung erfolgte mit Hilfe der ASDCl-Reaktion.
Myeloblasten haben einen sehr schmalen Zytoplasmasaum und fast völlig runde Kerne. Das feinfädige Kernchromatin läßt die Nukleolen durchscheinen. Wenn lichtmikroskopisch kleine Eindellungen am Kern sichtbar sind, handelt es sich vermutlich schon um einen Promyelozyt. Zellen mit kaum sichtbarer Einkerbung wurden mitgezählt, solche mit einer deutlichen Kerneinkerbung (z.B. Metamyelozyten) wurden nicht berücksichtigt.

Die Thrombopoese wurde bei 4oo-facher Vergrößerung untersucht, die Myelopoese bei 1.ooo-facher Vergrößerung (Ölimmersion).

BESCHREIBUNG DES MOP-AM-O1/SYSTEMS (Kontron Meßgeräte GmbH)

Das MOP-AM-O1/System ist ein elektronisches Meßgerät zur quantitativen Bildanalyse. Zur lichtmikroskopischen Auswertung wird das Mikroskop mit einem Zeichentubus bestückt sowie einem speziellen Leuchtkasten mit drehbarem Rundtisch. Auf den Leuchttisch werden standardisierte Gitterplatten (1.6oo Punkte) aufgelegt, die über den Zeichentubus in das mikroskopische Bild eingespiegelt werden. Der Betrachter sieht in seinem Binokular das Bild seines Präparates, daß von einem feinen weißen Linienraster überlagert ist. Mit einem sogenannten Optostift, der mit einer Leuchtdiode ausgestattet ist, kann der Untersucher die zu messenden Strukturen auf dem Leuchtkasten umfahren. Beim Abfahren des Linienrasters ist die Leuchtdiode im Mikroskop gut erkennbar. Der Optostift ist mit einem elektronischen Rechner verbunden, der sämtliche Punkte zählt, die man mit dem Stift umfahren hat. Mit einem Dreisatz lassen sich die errechneten Punktzahlen in Prozent umrechnen.
1.6oo Punkte auf der Gitterplatte entsprechen 1oo Prozent. Hat man also beispielsweise 8oo Punkte Bindegewebe in der Leber nachgewiesen, so entspricht dies einem Prozentsatz von 5o Prozent/Gesichtsfeld.
Das MOP-AM-O1/System ermöglicht eine weitgehend genaue quantitative Strukturanalyse und objektiviert die Befunde.

STATISTIK

Die im Rahmen dieser Arbeit angewandten statistischen Verfahren und die prinzipielle Vorgehensweise werden im folgenden komprimiert dargestellt. Dabei gilt es zwei grundlegend unterschiedliche Konzepte zu unterscheiden: Die confirmative Datenanalyse (CDA) und die explorative Datenanalyse (EDA). Zusätzlich kommt die deskriptive Datenanalyse (DDA) zur Anwendung.

Für die beiden entscheidenden Nullhypothesen:

"Für die Kontroll- und die Testgruppe ist die Anzahl der Erythro- und Myelopoeseherde gleich", können im wesentlichen die wahrscheinlichkeitstheoretischen Grundlagen der CDA als erfüllt angesehen werden. Deshalb darf das nach Bonferroni-Holm korrigierte Testniveau von 2.5% (siehe z.B. bei Abt. K., 1981) auch bei Unterschreitung als signifikant im schließenden Sinne interpretiert werden. Da die "tatsächliche" Überschreitungswahrscheinlichkeit wesentlich kleiner als o.1% ist (s.o. S.5o, 55), können die Nullhypothesen mit großer Wahrscheinlichkeit zurückgewiesen werden.

Die DDA wurde zur Beschreibung des Kollektivs im historischen Sinne gebraucht, statistische Tests wurden nicht angewandt.

Die größte Interpretationshilfe der Daten stellt aber die EDA dar, die Strukturauffälligkeiten der zugrundeliegenden Datenmenge erkennen helfen soll. Um bei der Vielzahl von durchgeführten Tests am gleichen Kollektiv noch eine gewisse Korrektur der Signifikanzschwelle zu erhalten, wurde diese auf o.5% erniedrigt. Die jeweils an

der Schwelle kleiner gleich o.5% getesteten Ergebnisse wurden als beschreibend signifikant angesehen, während Ergebnisse, die bei kleiner gleich 5% "signifikant" waren, nur noch als diskussionswürdig eingeschätzt wurden.
Bei der Beschreibung von Einzelheiten der berechneten Größen r,z,t und anderen sei auf einschlägige Literatur verwiesen (z.B. Bortz, J.).
Zur richtigen Einschätzung der beschreibend signifikanten und diskussionswürdigen Ergebnisse muß beachtet werden, daß diese erstrangig als hypothesenbildend gelten und medizinisch sinnvoll interpretierbar sein müssen. Letzteres ist wegen der Einschränkung auf bekannte oder plausible Beziehungen vor Testung gesichert.

ERGEBNISSE

LEBER

MORPHOMETRIE

Die morphometrische Analyse der Lebern ergab folgende Werte (angegeben sind die Durchschnittswerte in Prozent):

Tab. 9:

Kontrolle	Geschlecht	Bindegewebe	Parenchym	Rest
1	m	1.73	95.15	3.12
2	w	2.6o	93.76	3.64
3	w	2.53	92.35	5.12
4	m	1.73	95.4o	2.87
5	m	1.62	95.o4	3.34
6	w	2.54	9o.44	7.o2
7	m	1.12	97.26	1.62
8	m	1.46	97.o7	1.47
9	m	2.62	94.81	2.57
1o	m	1.88	91.95	6.17
11	w	2.37	95.o4	2.59
12	m	3.48	93.36	3.16
13	m	1.56	92.25	6.19
14	w	1.99	93.14	4.87
15	m	3.49	89.73	6.78
16	m	6.85	84.49	8.66
17	w	3.59	91.34	5.o7
18	m	3.32	92.68	4.oo
19	m	2.21	95.61	2.18
2o	w	2.76	91.64	5.6o
21	w	1.8o	94.76	3.44
22	m	2.58	94.62	2.8o
23	m	1.83	94.68	3.49
24	m	1.57	96.36	2.o7
25	w	2.6o	92.34	5.o6

Bindegewebe: m $\bar{x}$=2.44,s=1.39; w $\bar{x}$=2.53,s=o.5o; $\bar{x}_{m+w}$=2.47,s=1.14

Parenchym: m $\bar{x}$=93.78,s=3.18; w $\bar{x}$=92.76,s=1.55; $\bar{x}_{m+w}$=93.41,s=2.72

Rest: m $\bar{x}$=3.78,s=2.o7; w $\bar{x}$=4.71,s=1.31; $\bar{x}_{m+w}$=4.12,s=1.86

Tab. 1o:

Testgruppe	Geschlecht	Bindegewebe	Parenchym	Rest
1	m	14.32	78.o3	7.65
2	w	41,37	54.28	4.35
3	w	48.1o	46.34	5.56
4	m	66.46	27.3o	6.24
5	m	36.11	57.o5	6.84
6	w	46.53	49.15	4.32
7	m	53.49	46.5o	o.o1
8	w	5o.o1	42.92	7.o7
9	m	33.55	59.5o	6.95
1o	w	17.42	73.82	8.76
11	m	5o.9o	43.79	5.31
12	w	4o.16	49.97	9.87
13	w	41.o5	53.52	5.43
14	w	27.17	66.94	5.89
15	w	26.67	69.84	3.49
16	w	4o.19	56.82	2.99
17	m	38.41	54.64	6.5o
18	m	29.29	65,55	5.16
19	m	23.66	66.68	9.66
2o	m	49.73	43.47	6.8o
21	m	5o.88	43.5o	5.62
22	m	23.52	67.81	8.67
23	w	58.28	35.25	6.5o
24	m	48.43	44.12	7.45
25	m	62.16	3o.21	7.63

Bindegewebe: m $\bar{x}$=41.49,s=15.48 w $\bar{x}$=39.72,s=11.82 $\bar{x}_{m+w}$=4o.71,s=13.74

Parenchym: m $\bar{x}$=52.o1,s=14.69 w $\bar{x}$=54.44,s=11.79 $\bar{x}_{m+w}$=53.o8,s=13.28

Rest: m $\bar{x}$= 6.46,s=2.23 w $\bar{x}$= 5.84,s=2.12 $\bar{x}_{m+w}$= 6.19,s= 2.16

Die Fälle 1,2,4,5,6,8,9,1o,12,17,18,19,2o,21,23,24,25 klassifizierten wir als posthepatitische, die Fälle 3,7,11,13,14,15,16,22 als alkoholtoxisch bedingte Leberzirrhosen.

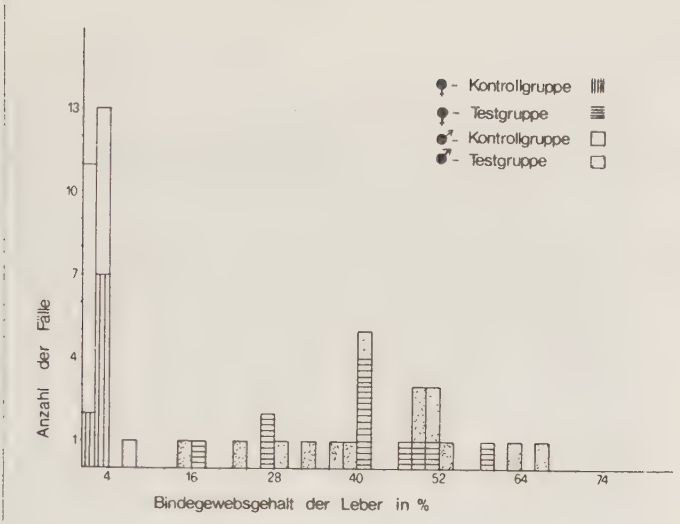


Abb. 5: Darstellung des Bindegewebsgehaltes der Leber (Kontroll- und Testgruppe n=5o)

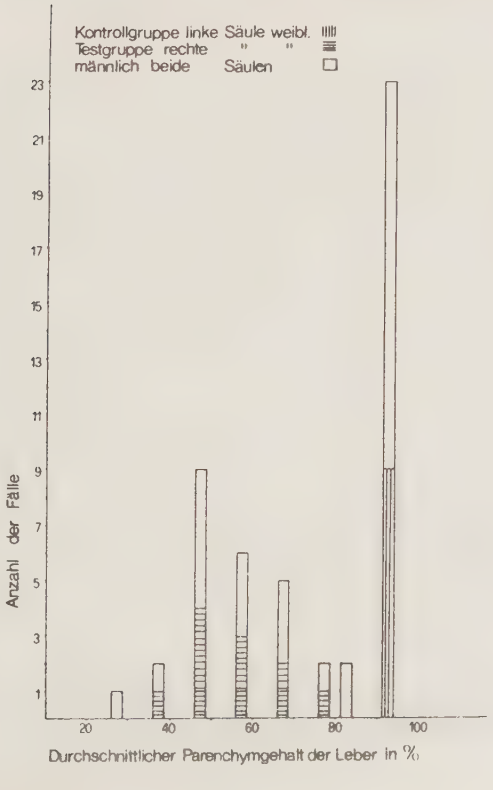


Abb. 6:

Darstellung des durchschnittlichen Parenchymgehaltes der Leber (Kontroll- und Testgruppe n=5o)

Abbildung 5 verdeutlicht, daß in einer gesunden Leber der durchschnittliche Bindegewebsgehalt nicht mehr als 2 - 4 Prozent beträgt. Die Werte der Kontrollgruppe liegen sehr dicht zusammen, während bei Leberzirrhose die Daten weit gestreut sind. In der Testgruppe reicht der Bindegewebsanteil von 14 - 68 Prozent (allerdings haben die meisten Patienten einen Wert zwischen 3o und 5o Prozent). Das umgekehrte Bild zeigt sich wie nicht anders zu erwarten beim Parenchymanteil (Abb. 6). Während die "Lebergesunden" fast ausnahmslos über 9o Prozent Parenchym besitzen, schwankt der Anteil bei den Leberkranken zwischen 25 und 8o Prozent. Diese Schwankungen betreffen Frauen und Männer der Testgruppe in gleichem Umfang. In Abb. 7 zeigt sich, daß die Lebergesunden unabhängig von Alter und Geschlecht einen Bindegewebsgehalt zwischen 1.5 und 3.5 Prozent aufweisen, d.h. eine gesunde Leber erfährt im Laufe eines Lebens keinen Strukturwandel.

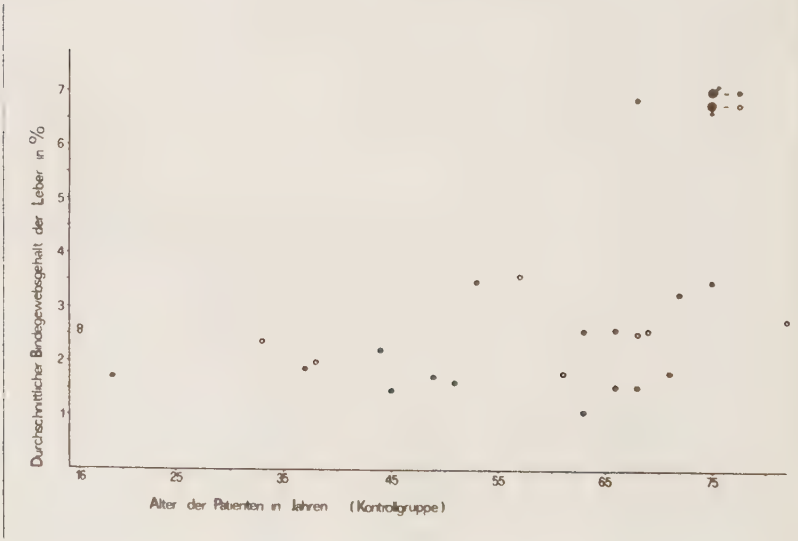


Abb. 7: Darstellung der Bindegewebsverteilung in der Leber (Kontrollgruppe n=25)

HISTOLOGISCHE LEBERBEFUNDE

Anamnestisch konnte in 18 von 25 Fällen in der Testgruppe ein Alkoholabusus nachgewiesen werden. Die restlichen 7 Leberzirrhosen konnten in ihrer Genese nicht zurückverfolgt werden.
Histologisch wurden 11 kleinknotige und 14 postnekrotische Leberzirrhosen diagnostiziert. Die kleinknotige Leberzirrhose ist der typische Befund bei bestehendem Alkoholabusus, trotzdem entfielen nur 8 der 11 kleinknotigen Zirrhosen auf die alkoholbedingten Leberschäden. Die restlichen 1o Patienten mit Alkoholabusus wiesen postnekrotische Leberzirrhosen auf. Bei den Zirrhosen unklarer Genese waren drei kleinknotig und vier postnekrotisch.
Bemerkenswert sind auch die Organgewichte (siehe Tab. 7 u. 8). Die männlichen Patienten aus der Kontrollgruppe haben ein durchschnittliches Lebergewicht von 1.935 Gramm, die Frauen von 1.587 Gramm. Diese Gewichtsunterschiede sind vermutlich durch die verschiedenen Körpergewichte von Männern und Frauen bedingt (siehe Längen- und Gewichtstabelle im Anhang). Auffällig ist die Tatsache, daß diese Differenz von 348 Gramm (Kontrollgruppe) auch in etwa bei der Testgruppe besteht. Die männlichen Patienten mit Leberzirrhose haben ein durchschnittliches Lebergewicht von 1.828 Gramm, die weiblichen Patienten eines von 1.4o6 Gramm (Differenz 422 Gramm). Die Entstehung einer Leberzirrhose gleich welcher Art (siehe Verteilung der Leberzirrhosen im Anhang) scheint das Verhältnis Lebergewicht Männer : Lebergewicht Frauen nicht zu beeinflussen. Klinisch bestand bei 19 der 25 Patienten aus der Testgruppe eine Anämie (Referenzwerte für Hb-Gehalt und Hämatokrit stammen aus dem Zentrallabor der Universität Frankfurt). Jedoch wurden nur zwei Patienten transfundiert; die genaue Transfusionsmenge und der Zeitraum ließen sich nicht exakt abklären. In fünf Fällen wurden Ösophagusvarizen endoskopisch nachgewiesen.
Zu den Kliniksdaten bleibt anzumerken, daß die meisten Patienten erst im Terminalstadium in die Universitätsklinik Frankfurt eingewiesen wurden. Die vorherige Behandlung wurde in auswärtigen Krankenhäusern durchgeführt.

Abb. 8: Darstellung von gesundem Leberparenchym. Normale Läppchenstruktur, Portalfeld mit Vene, Arterie und Gallengang, Färbung Domagk, Vergrößerung 1:14o

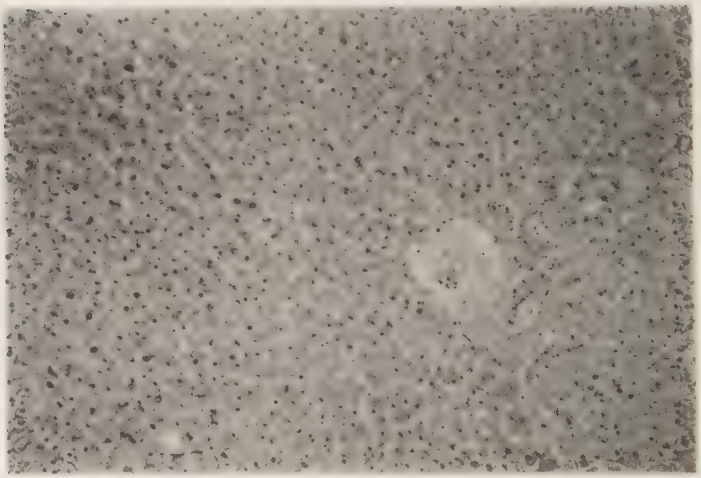
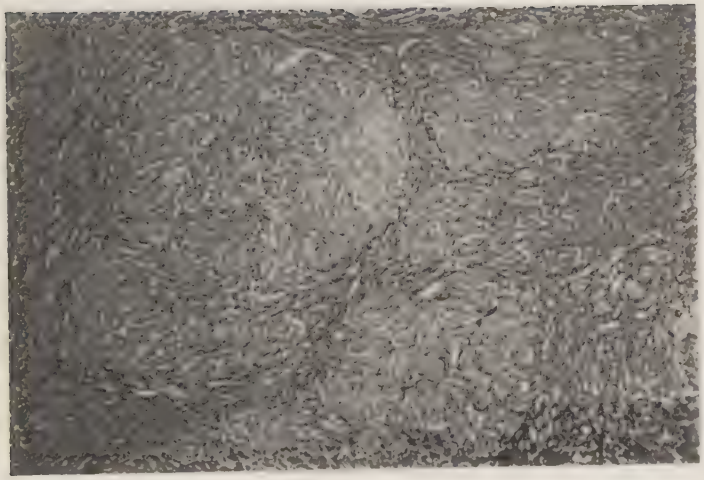


Abb. 9: Darstellung von gesundem Leberparenchym Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 1:14o



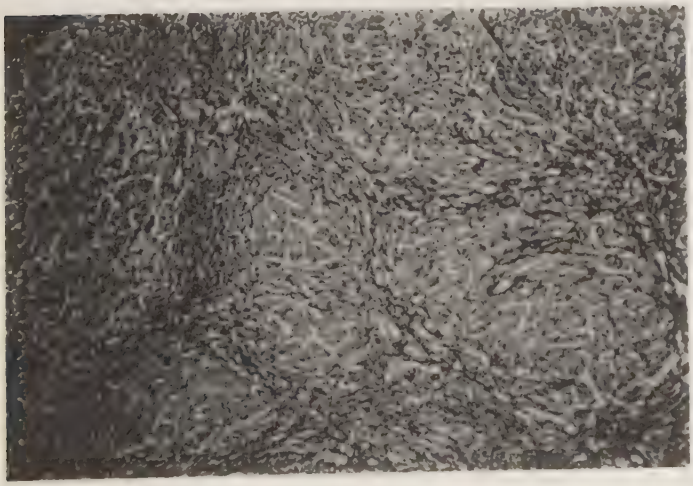


Abb. 1o und Abb. 11:

Postnekrotische Leberzirrhose bei einem 31 Jahre alten männlichen Patienten. Bindegewebsanteil ca. 66 Prozent. Färbung-Domagk, Vergrößerung 1:56

Die regionäre Auswertung der Leberbefunde ergab folgendes Bild: In der Testgruppe war der durchschnittliche Bindegewebsgehalt mit $\bar{x}_{m+w}$=42.75 im Kapselbereich am größten. Es folgte der rechte Leberlappen mit $\bar{x}_{m+w}$=41.82, im linken Leberlappen war der Anteil mit $\bar{x}_{m+w}$=4o.18 am Bindegewebe am kleinsten. Umgekehrt verhielt es sich mit den Parenchymanteilen, im Kapselbereich $\bar{x}_{m+w}$=51.33, im rechten Leberlappen $\bar{x}_{m+w}$=51.81 und im linken Leberlappen $\bar{x}_{m+w}$=53.66 Prozent durchschnittlicher Parenchymgehalt.
In der Kontrollgruppe betrug der durchschnittliche Bindegewebsanteil im :

Kapselbereich	$\bar{x}_{m+w}$=2,67 Prozent
re. Leberlappen	$\bar{x}_{m+w}$=2,37 Prozent
li. Leberlappen	$\bar{x}_{m+w}$=2.24 Prozent.

Der durchschnittliche Parenchymanteil stieg auch in der Kontrollgruppe vom Kapselbereich $\bar{x}_{m+w}$=93.21 über den rechten Leberlappen $\bar{x}_{m+w}$=93.97 zum linken Leberlappen $\bar{x}_{m+w}$=94.o6 geringfügig an.

K N O C H E N M A R K

HISTOLOGISCHE KNOCHENMARKSBEFUNDE

Die Knochemarksdiagnose erfolgte im Giemsa-Schnittpräparat. In der Kontrollgruppe konnten folgende Knochenmarksbefunde erhoben werden:

Tab. 11:

Fall	Geschlecht	Alter	Knochenmarksdiagnose
1	m	49	normaler Knochenmarksbefund
2	w	16	normaler Knochenmarksbefund
3	w	16	normaler Knochenmarksbefund
4	m	19	normaler Knochenmarksbefund
5	m	51	Hyperplasie des Knochenmarks mit Linksverschiebung der Erythro- und Myelopoese
6	w	68	normaler Knochenmarksbefund
7	m	63	normaler Knochenmarksbefund
8	m	45	normaler Knochenmarksbefund
9	m	66	gesteigerte Erythropoese bei ansonsten normalem Knochenmark
1o	m	37	normaler Knochenmarksbefund
11	w	33	normaler Knochenmarksbefund
12	m	75	normaler Knochenmarksbefund
13	m	66	normaler Knochenmarksbefund
14	w	38	normaler Knochenmarksbefund
15	m	53	normaler Knochenmarksbefund
16	m	68	normaler Knochenmakrsbefund
17	w	57	normaler Knochenmarksbefund
18	m	72	normaler Knochenmarksbefund
19	m	44	normaler Knochenmarksbefund
2o	w	82	normaler Knochenmarksbefund
21	w	61	normaler Knochenmarksbefund
22	m	63	normaler Knochenmarksbefund
23	m	71	normaler Knochenmarksbefund
24	m	68	normaler Knochenmarksbefund
25	w	69	normaler Knochenmarksbefund

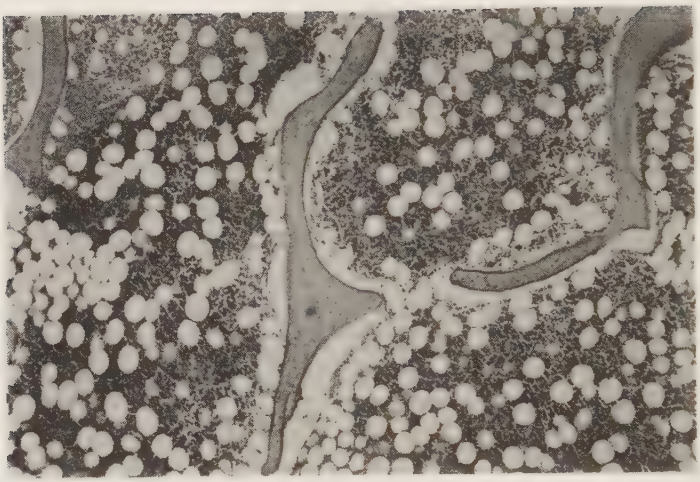


Abb. 12: Physiologischer Knochenmarksbefund eines 45 Jahre alten männlichen Patienten. Fettzellanteil ca. 21 Prozent, blutbildendes Mark ca. 72 Prozent, Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 1:56

Tab. 12:

In der Testgruppe fand sich bis auf wenige Ausnahmen eine Hyperplasie des Knochenmarks.

Fall	Geschlecht	Alter	Knochenmarksdiagnose
1	m	62	normaler Knochemarksbefund
2	w	69	Hyperplasie des Knochenmarks (Erythro-Myelo- und Thrombopoese)
3	w	75	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 2)
4	m	31	Hyperplasie des Knochenmarks (Erythro- und Myelopoese)
5	m	58	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 2)
6	w	61	Hyperplasie des Knochenmarks mit Linksverschiebung der Erythropoese
7	m	48	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 6)
8	w	56	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 6)
9	m	43	normaler Knochenmarksbefund
1o	w	66	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 6)
11	m	45	Hyperplasie des Knochenmarks mit ausgereiften Blutzellen
12	w	77	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 6)
13	w	62	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 2)
14	w	79	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 2)
15	w	76	normaler Knochenmarksbefund
16	w	83	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 6)
17	m	48	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 6)
18	m	72	keine allgemeine Knochenmarkshyperplasie, aber Hyperplasie der Erythropoese mit Linksverschiebung
19	m	53	normaler Knochenmarksbefund
2o	m	33	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 2)
21	m	45	normaler Knochenmarksbefund
22	m	51	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 6)
23	w	6o	normaler Knochenmarksbefund
24	m	7o	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 6)
25	m	39	Hyperplasie des Knochenmarks (wie 6)

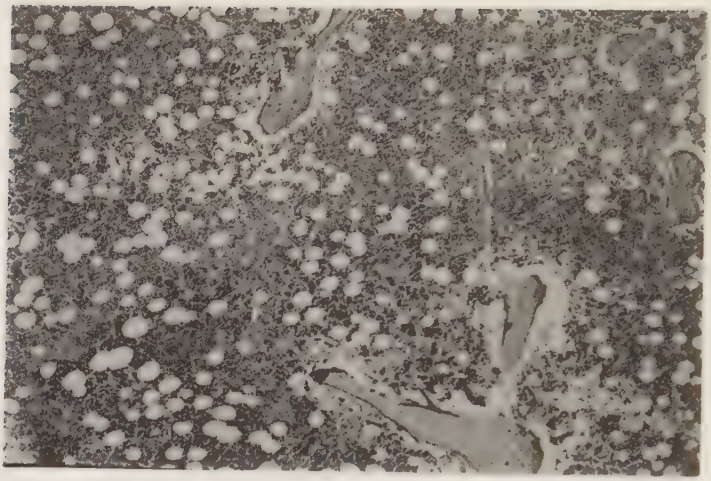


Abb. 13: Knochenmarksbefund einer 61-jährigen Frau. Deutliche Hyperplasie des Knochenmarks mit extremer Linksverschiebung der Erythropoese. Hämatoxylin-Eosin Färbung, Vergrößerung 1:56

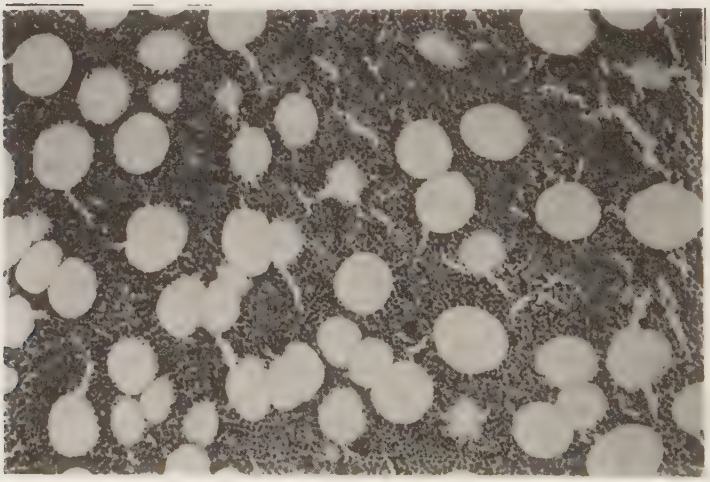


Abb. 14: Im Gegensatz zu Abb. 13 zeigt Abb. 14 eine Normalverteilung der Blutzellen im Knochenmark. 45-Jahre alter männlicher Patient/Kontrollgruppe. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 1:14o

MORPHOMETRISCHE ANALYSE DES KNOCHENMARKS

Die mit dem MOP ermittelten Durchschnittswerte in Prozent für Fettzellgehalt, Gehalt an blutbildendem Mark und Reststrukturen (Sinusoide, Spongiosabälkchen) des Knochenmarks ergaben für die Kontrollgruppe folgende Ergebnisse:

Tab. 13:

Kontrollgruppe	Fettzellen	Blutbildendes Mark	Rest
1	21.8o	62.86	15.34
2	17.25	62.66	2o.o9
3	2o.13	7o.25	9.62
4	21.15	7o.19	8.66
5	16.2o	79.81	3.99
6	1o.81	71.46	17.73
7	1o.o8	72.51	17.41
8	2o.22	72.98	6.8o
9	33.1o	61.92	4.98
1o	23.97	66.8o	9.23
11	19.99	65.13	14.88
12	32.35	56,41	11.24
13	24.6o	59.71	15.69
14	2o.28	65.48	14.24
15	25.63	61.2o	13.17
16	2o.47	68.69	1o.84
17	26.95	62,97	1o.o8
18	29.79	62.59	7.62
19	29.75	58.o3	12.22
2o	38.87	51.o2	1o.11
21	28.89	6o.96	1o.15
22	37.75	48.o7	14.18
23	38.45	49.28	12.27
24	27.9o	61.61	1o.49
25	35.86	59.65	4.49

m $\bar{x}$=25.83,s=7.64
w $\bar{x}$=24.34,s=9.o2

$\bar{x}_{m+w}$=25.29,s=9.56; Fettzellen

m $\bar{x}$=63.29,s=8.43
w x=63.29,s=6.o9

$\bar{x}_{m+w}$=63.29,s=7.53; Blutb. Mark

m $\bar{x}$=1o.88,s=3.86
w $\bar{x}$=12.38,s=4.78

$\bar{x}_{m+w}$=11.42,s=4.17; Reststrukturen

Die Messungen in der Testgruppe erbrachten folgendes Ergebnis:

Tab. 14:

Testgruppe	Fettzellen	Blutbildendes Mark	Rest
1	11.37	68.11	2o.52
2	9.53	81.38	9.o9
3	19.64	69.19	11.17
4	4.o7	84.88	11.o5
5	9.78	85.26	4.96
6	18.54	76.o2	5.44
7	9.64	82.16	8.2o
8	9.58	85.88	4.54
9	27.52	62.24	1o.24
1o	4.76	91.19	4.o5
11	5.12	85.41	9.47
12	14.46	81.42	4.12
13	8.8o	87.o8	4.12
14	22.1o	7o.18	7.72
15	15.13	59.83	25.o4
16	12.12	69.41	18.47
17	7.37	78.o5	14.58
18	27.o2	62.83	1o.15
19	32.72	59.1o	8.18
2o	3.82	68.88	27.3o
21	26.22	72.54	1.24
22	23.52	67.81	8.67
23	28.42	53.6o	17.98
24	25.75	55.35	18.9o
25	8.49	87.36	4.15

m $\bar{x}$=15.89,s=1o.49
w $\bar{x}$=14.83,s= 6.9o
$\bar{x}_{m+w}$=15.42,s=8.93; Fettzellen

m $\bar{x}$=72.86,s=1o.93
w $\bar{x}$=75.o2,s=11.77
$\bar{x}_{m+w}$=73.81,s=11.1; Blutb. Mark

m $\bar{x}$=11.26,s= 6.98
w $\bar{x}$=1o.16,s= 7.24
$\bar{x}_{m+w}$=1o.77,s=6.97; Reststrukturen

Sowohl in Tabelle 13 als auch in Tabelle 14 fällt auf, daß die Meßdaten für die Reststrukturen (Sinusoide, Spongiosabälkchen) sehr differieren. Das kann einerseits dadurch bedingt sein, daß schnittbedingte Artefakte, die meist peritrabekulär gefunden werden, nicht gleichmäßig in jedem Präparat vorkommen; andererseits liegen bei einigen Patienten auch osteoporotische Veränderungen vor, die ebenfalls Ursache für die unterschiedlichen Meßergebnisse der Reststrukturen sein können.

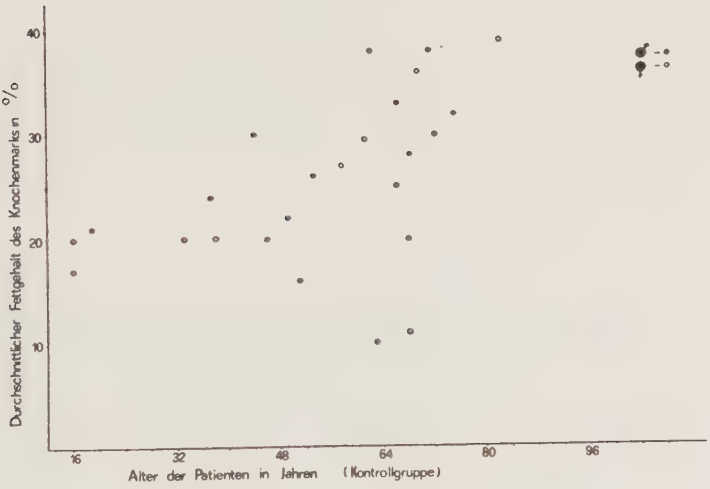


Abb. 15: Fettzellgehalt des Knochenmarks in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht (Kontrollgruppe n=25)
r_m=o.3695;y=o.19x+15.2;n=16;
r_w=o.5946;y=o.23x+13.3;n=9;
$r_{m,w}$=o.4859;y=o.21x+14.1;n=25; n.s.

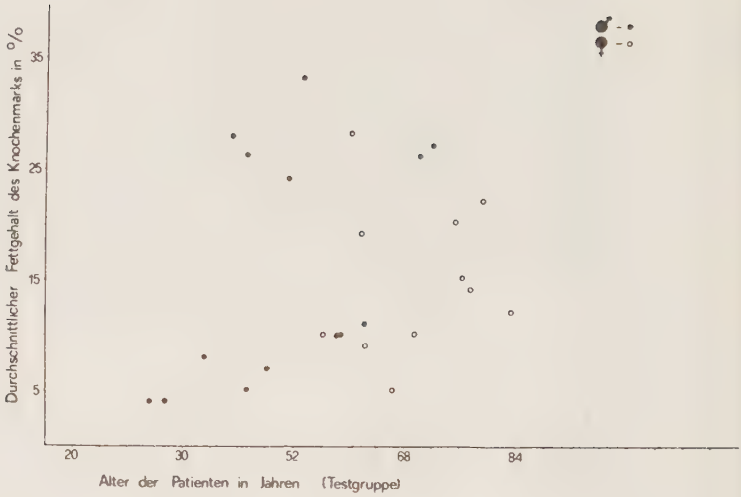


Abb. 16: Fettzellgehalt des Knochenmarks in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht (Testgruppe n=25)
r_m=o.4627;y=o.39x-3.9;n=14;
r_w=o.o632;y=o.o5x+11.6;n=11;
$r_{m,w}$=o.2295;y=o.14x+7.o;n=25 n.s.

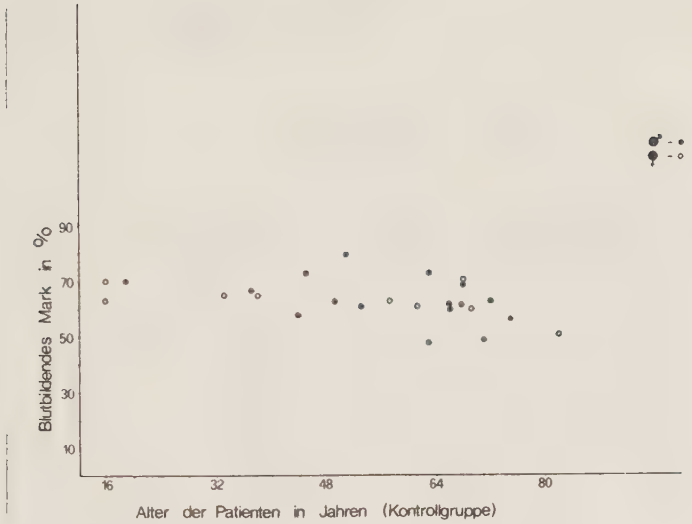


Abb. 17: Blutbildendes Knochenmark in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht (Kontrollgruppe n=25)

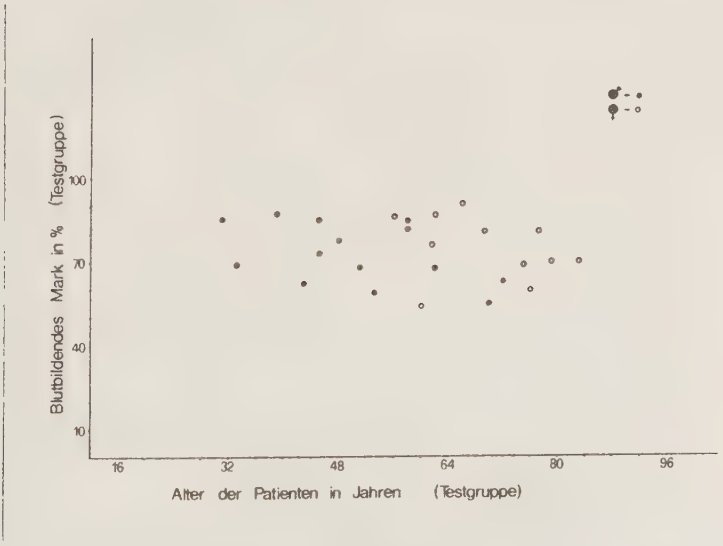


Abb. 18: Blutbildendes Knochenmark in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht (Testgruppe n=25)

Fettzellgehalt des Knochenmarks

Eine Abhängigkeit des Fettzellgehaltes des Knochenmarks vom Alter und Geschlecht konnte weder für die Kontrollgruppe noch für die Testgruppe nachgewiesen werden (Abb. 15 u. 16). Der Fettzellgehalt in der Testgruppe schwankt zwischen 4 und 33 Prozent bei den Frauen ebenso wie bei den Männern. In der Kontrollgruppe liegt er zwischen 1o und 38 Prozent, allerdings liegt er bei den meisten Patienten zwischen 2o und 3o Prozent. Dieser Wert ist bis in das hohe Alter auffallend konstant.

Blutbildendes Knochenmark

Ähnlich wie beim Fettzellgehalt des Knochenmarks ließ sich weder für die Kontroll- noch für die Testgruppe bezüglich des blutbildenden Knochenmarks eine Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht nachweisen (Abb. 17 u. 18). Die meisten Patienten der Kontrollgruppe haben zwischen 6o und 7o Prozent blutbildendes Mark und zwar vom Jugend- (16 Jahre) bis zum Greisenalter (82 Jahre). Fettzellen und blutbildendes Mark stehen in einem relativ konstanten Verhältnis zueinander. In der Testgruppe bestätigt die morphometrische Analyse den histologischen Befund. Die Hyperplasie des Knochenmarks bei Patienten mit Leberzirrhose wird im Graphen (Abb. 18) deutlich. Die meisten Patienten haben einen blutbildenden Markanteil von über 7o Prozent, das sind rund 5 Prozent mehr als bei der Kontrollgruppe

In den Abbildungen 19 und 2o wird die Verteilung des Fett- und des blutbildenden Anteils im Knochenmark für die Kontroll- und Testgruppe gegenübergestellt.

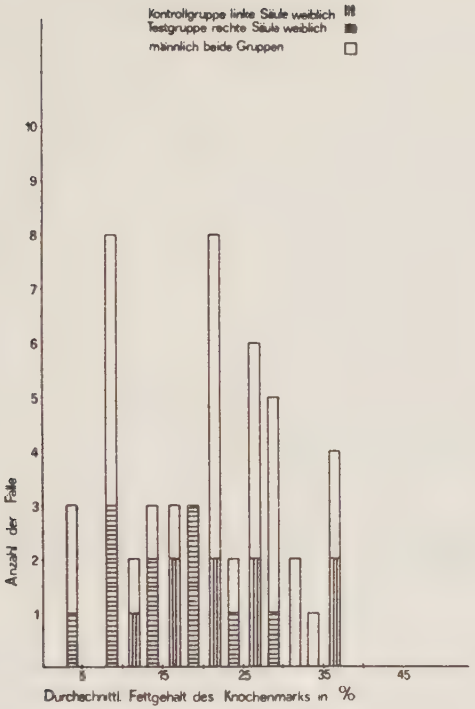


Abb. 19:

Darstellung des Fettzellgehaltes des Knochenmarks (Kontroll- und Testgruppe n=5o)

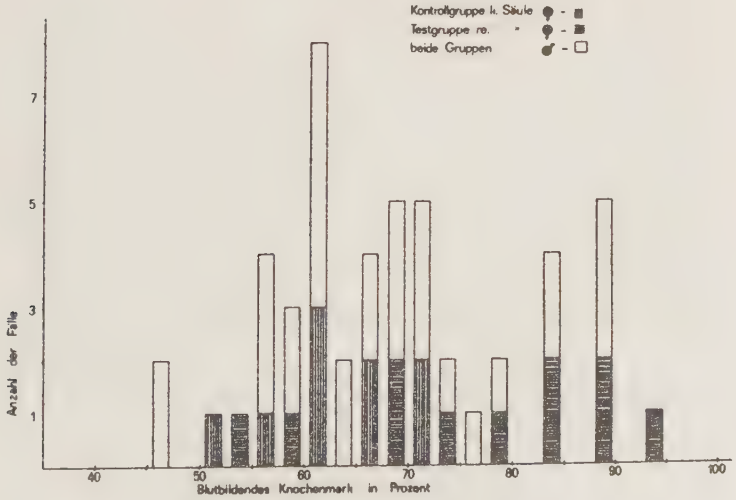


Abb. 2o: Darstellung des Gehaltes an blutbildendem Knochenmark beim "Gesunden" und bei Leberzirrhose (Kontroll- und Testgruppe n=5o)

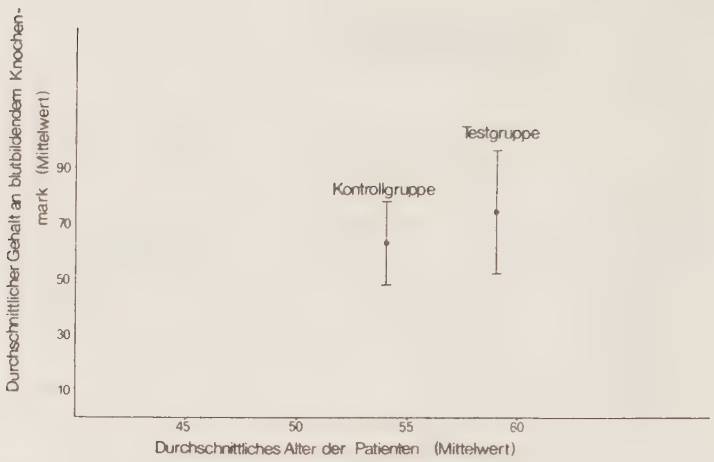


Abb. 21: Darstellung des Gehaltes an blutbildendem Knochenmar beim "Gesunden" und bei Leberzirrhose (Durchschnitts werte für Kontroll- und Testgruppe n=5o)

Abbildung 21 beweist, daß der durchschnittliche blutbildende Anteil des Knochenmarks bei der Testgruppe 5 Prozent höher liegt als bei der Kontrollgruppe. Untersucht man den Zusammenhang zwischen durchschnittlichem Fettzellgehalt des Knochenmarks und dem Bindegewebsgehalt der Leber, so zeigt sich in der Kontrollgruppe (Abb. 22) keine Korrelation. Der Bindegewebsgehalt sowie der Fettzellanteil bewegen sich in bestimmten Grenzen und somit entsteht eine Punktwolke. In der Testgruppe (Abb. 23) läßt sich für die Frauen ein Trend erkennen - mit steigendem Bindegewebsanteil der Leber steigt der Fettzellgehalt des Knochenmarks. Dieses Ergebnis läßt sich bei der Größe des Kollektivs allerdings nicht statistisch signifikant belegen; vergleicht man die beiden errechneten Regressionsgeraden und räumt eine Irrtumswahrscheinlichkeit* von 1.2 Prozent ein, so ist dieses Ergebnis aber zumindest statistisch gesehen diskutabel.

* (bei $z=-2.26 \hat{=} o.o119 \Rightarrow$ ca.o.o12=1.2% Irrtumswahrscheinlichkeit)

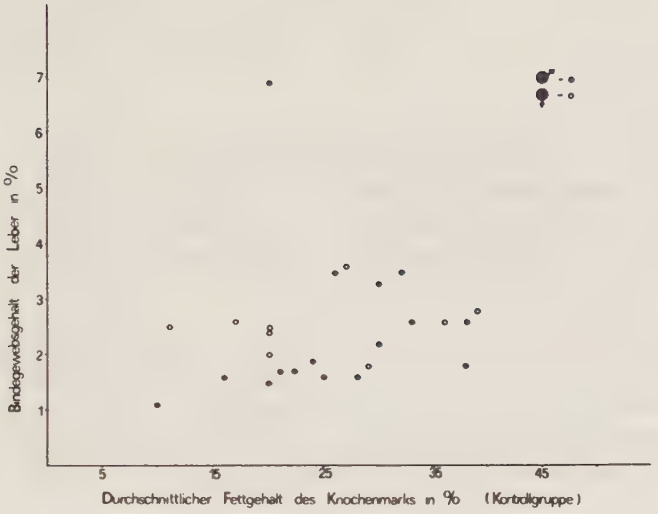


Abb. 22: Zusammenhang zwischen Fettzellgehalt des Knochenmarks und dem Bindegewebsgehalt der Leber (Kontrollgruppe n=25)

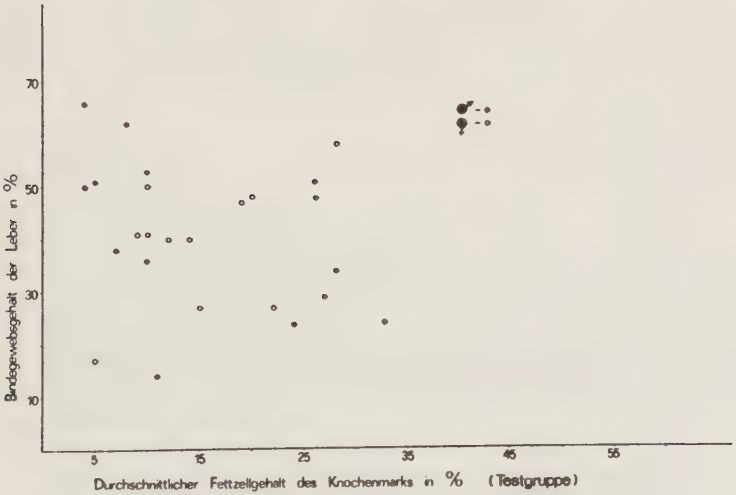


Abb. 23: Zusammenhang zwischen durchschnittlichem Fettzellgehalt des Knochenmarks und dem Bindegewebsgehalt der Leber (Testgruppe n=25)

$r = -0.4880$; $y = -0.71x + 52.7$; $n = 14$;
$r^m = 0.4749$; $y = 0.83x + 27.2$; $n = 11$;
$r^w_{m,w} = -0.2192$; $y = -0.33x + 45.8$; $n = 25$
bei $z = -2.26 \geq 0.012$ d.f. d.

Vergleicht man das blutbildende Knochemark und den Bindegewebsgehalt der Leber, so ergibt sich im Fall der Kontrollgruppe erneut eine Punktwolke (Abb. 24), d.h. eine Abhängigkeit der beiden Parameter voneinander konnte nicht nachgewiesen werden.

Dagegen liegt in der Graphik 25 ein statistisch interessantes Ergebnis vor (bei z=-1.64≙o.o5=5% Irrtumswahrscheinlichkeit), d.h. in der Testgruppe ist eine Zunahme des blutbildenden Marks mit einem Zuwachs des Bindegewebsanteils in der Leber wahrscheinlich.

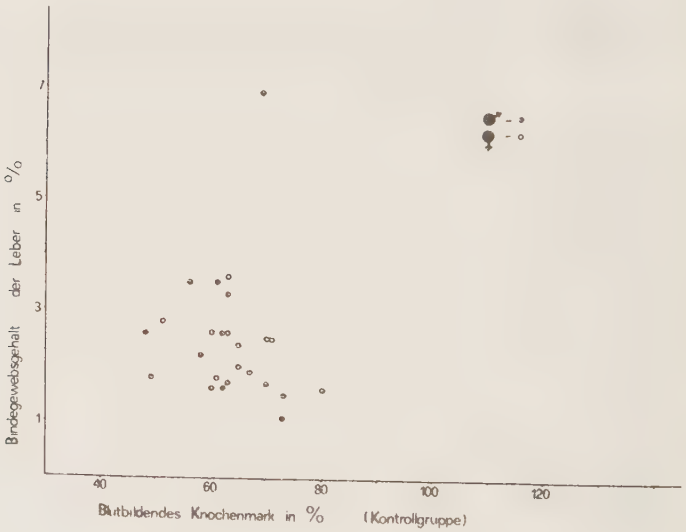


Abb. 24: Zusammenhang zwischen durchschnittlichem Gehalt an blutbildendem Knochenmark und dem Bindegewebsgehalt der Leber (Kontrollgruppe n=25) x=69.oo:s=19.1o; Bei dem oberen äußeren Punkt handelt es sich nicht um einen Ausreißer, da er innerhalb von $\bar{x}\pm3s$ liegt.

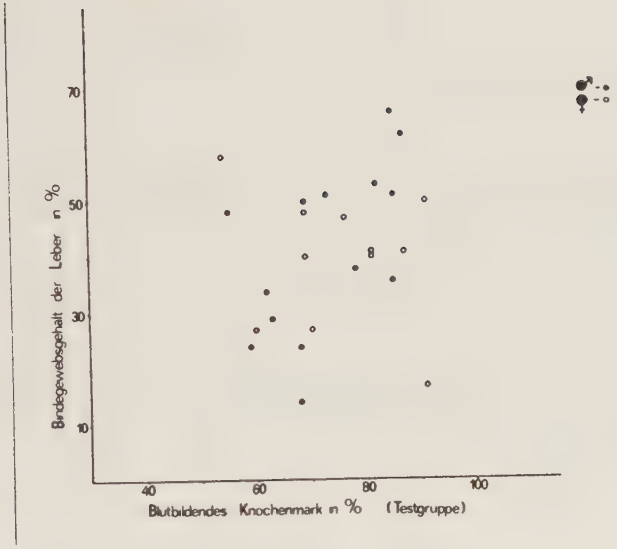


Abb. 25: Zusammenhang zwischen blutbildendem Knochenmark und dem Bindegewebsgehalt der Leber (Testgruppe n=25)
r_m=o.57o7;y=o.81x-17.2;n=14;$r_{o.o5;12}$=o.5324 d.
r_w=-o.24o2;y=-O.23x+57.2;n=11;
$r_{m,w}$=o.2344;y=o.28x+19.7;n=25;
z=-1.92<1.64⇒ bei o.o5 d.

M I L Z

HISTOLOGISCHE BEFUNDE

Die extramedulläre Hämatopoese in der Milz wurde sowohl im Giemsa-Präparat als auch im Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase-Präparat bestimmt. Für jeden Schnitt (Dreieck, Rechteck, Quadrat) wurden 25 Gesichtsfelder ausgezählt (insgesamt pro Fall 75 Gesichtsfelder). Dabei wurde nach einzelnen Zellen sowie Gruppen von 2 - 4 und mehr als 5 Zellen differenziert.
Bei der Auswertung war bemerkenswert, daß sich keine extramedulläre Thrombopoese in der Milz fand, während die Vorstufen der Erythro-und Myelopoese wie folgt nachgewiesen werden konnten:

ERYTHROPOESE

Insgesamt wurden in der Kontrollgruppe 89 Erythropoeseherde nachgewiesen, die sich wie folgt zusammensetzen:

Tab. 15: Erythropoeseherde in der Kontrollgruppe

Fall	Alter	Geschlecht	Erythropoeseherde in 75 GF*
1	49	m	2
2	16	w	o
3	16	w	2
4	19	m	5
5	51	m	3
6	68	w	o
7	63	m	7
8	45	m	1
9	66	m	26
1o	37	m	2
11	33	w	19
12	75	m	4
13	66	m	2
14	38	w	o
15	53	m	2
16	68	m	2
17	57	w	3
18	72	m	1
19	44	m	o
2o	82	w	2
21	61	w	1
22	63	m	2
23	71	m	o
24	68	m	2
25	69	w	1

*GF=Gesichtsfelder

Tab. 16:

1 Zelle			2 - 4 Zellen			mehr als 5 Zellen			Gesamt
D	R	Q	D	R	Q	D	R	Q*	
0	0	0	5	11	3	2o	28	22	89

* D= Dreieckige Gewebsprobe
R= Rechteckige Gewebsprobe
Q= Quadratische Gewebsprobe

$n=25; \bar{x}=3.56; s=6.o14$

$n_m=16; \bar{x}=3.81; s=6.178$

$n_w= 9; \bar{x}=3.11; s=6.o51$

Männer und Frauen weisen statistisch gesehen die gleiche Anzahl Erythropoeseherde auf.

In der Testgruppe wurden insgesamt 753 Erythropoeseherde nachgewiesen, die sich wie folgt zusammensetzen:

Tab. 17: Erythropoeseherde in der Testgruppe

Fall	Alter	Geschlecht	Erythropoeseherde in 75 GF
1	62	m	8
2	69	w	9
3	75	w	67
4	31	m	16
5	58	m	11
6	61	w	26
7	58	m	39
8	56	w	2o
9	43	m	12
1o	66	w	24
11	45	m	2o
12	77	w	47
13	62	w	58
14	79	w	57
15	76	w	94
16	83	w	4
17	48	m	13
18	72	m	31
19	53	m	17
2o	33	m	4
21	45	m	7
22	51	m	91
23	6o	w	15
24	7o	m	19
25	39	m	44

Tab. 18:

1 Zelle			2 - 4 Zellen			mehr als 5 Zellen			Gesamt
D	R	Q	D	R	Q	D	R	Q	
16	O	O	1o5	55	38	197	199	143	753

Den Tabellen 16 und 18 kann man entnehmen, daß die regionären Verteilungsunterschiede sehr gering sind.

$n=25;\bar{x}=3o.12;s=25.827$

$n_m=14;\bar{x}=23.71;s=22.693$

$n_w=11;\bar{x}=38.27;s=28.299$

Auch die Männer und Frauen der Testgruppe weisen statistisch gesehen die gleiche Anzahl von Erythropoeseherden auf.

Ein Vergleich der Kontroll- und der Testgruppe ergibt:

$t_{o.oo1;48}=3.5o53$ $\qquad$ $t=5.oo81$

Daraus folgt, daß die Testgruppe signifikant mehr Erythropoeseherde enthält als die Kontrollgruppe.

Auffällig ist, daß einzelne Erythropoesezellen nur selten gefunden wurden (Tab. 16 und 18).

Am häufigsten wurden Erythropoeseherde mit mehr als 5 Zellen gefunden. Diese lagen meist in den Sinus, Zellen in anderer Lokalisation im Milzstroma (z.B. peritrabekulär) waren die Ausnahme.

Abb. 26: Extramedulläre Hämatopoeseherde (Erythroblasten) in den Milzsinus gelegen. 7o Jahre alter männlicher Patient mit Leberzirrhose. Giemsa-Färbung, Vergrößerung ca. 1:1oo

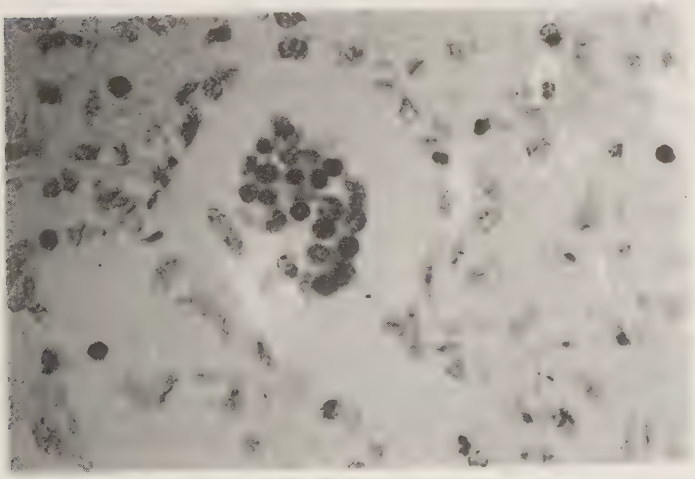


Abb. 27: Erythroblasten im Milzsinus gruppenförmig angeordnet (mehr als 5 Zellen) 52 Jahre alter männlicher Patient mit Leberzirrhose. Giemsa-Färbung, Vergrößerung ca. 1:88o

M Y E L O P O E S E

Tab. 19: Myelopoesezellen in der Kontrollgruppe

Fall	Alter	Geschlecht	Myelopoeseherde in 75 GF
1	49	m	3
2	16	w	4
3	16	w	1
4	19	m	22
5	51	m	6
6	68	w	0
7	63	m	15
8	45	m	2
9	66	m	8
1o	37	m	32
11	33	w	1
12	75	m	4
13	66	m	2
14	38	w	1
15	53	m	11
16	68	m	7
17	57	w	5
18	72	m	3
19	44	m	12
2o	82	w	4
21	61	w	9
22	63	m	8
23	71	m	2
24	68	m	7
25	69	w	1

Insgesamt wurden in der Kontrollgruppe 17o Myelopoeseherde nachgewiesen, die sich wie folgt zusammensetzen:

Tab. 2o:

Zellen			Gesamt
Dreieck	Rechteck	Quadrat	
64	6o	46	17o

Auf eine Aufteilung in 1 Zelle, 2 - 4 Zellen und mehr als 5 Zellen wurde verzichtet, da die Vorstufen der Myelopoese im Gegensatz zur Erythropoese meist nicht in Zellgruppen vorkommen.

In allen drei Lokalisationen wurden ähnliche Zellzahlen gefunden, d.h. keine bestimmte Region der Milz war bevorzugt.

$n_m=16;\bar{x}=9.00;s=8.206$

$n_w=9;\bar{x}=2.89;s=2.892$

$n_{m+w}=25;\bar{x}=6.80;s=7.34$

$t=2.143$ $\quad t_{0.05;23}=2.0687$

Bei den Männern der Kontrollgruppe wurden durchschnittlich mehr Myelopoesezellen gefunden als bei den Frauen (Tab. 19 m $\bar{x}=9$;w $\bar{x}=2.89$).

Abb. 28: Schnitt durch normales Milzparenchym, ohne extramedulläre Hämatopoese. Weiße und rote Pulpa dargestellt im Giemsa-Präparat. 66 Jahre alter männlicher Patient, Vergrösserung 1:88

In der Testgruppe wurden insgesamt 778 Myelopoese zellen nachgewiesen, die sich folgendermaßen verteilen:

Tab. 21: Myelopoesezellen in der Testgruppe

Fall	Alter	Geschlecht	Myelopoeseherde in 75 GF
1	62	m	16
2	69	w	24
3	75	w	63
4	31	m	19
5	58	m	2o
6	61	w	2o
7	58	m	45
8	56	w	9
9	43	m	4o
1o	66	w	29
11	45	m	4o
12	77	w	19
13	62	w	73
14	79	w	24
15	76	w	32
16	83	w	62
17	48	m	36
18	72	m	23
19	53	m	2
2o	33	m	52
21	45	m	27
22	51	m	39
23	6o	w	9
24	7o	m	5
25	39	m	5o

Tab. 21:

Zellen			Gesamt
Dreieck	Rechteck	Quadrat	
296	251	231	778

$n_m = 14; \bar{x} = 29.57; s = 15.95$

$n_w = 11; \bar{x} = 33.o9; s = 22.44$

$n_{m+w} = 25; \bar{x} = 31.12; s = 18.731$

Der Unterschied zwischen Männern und Frauen der Testgruppe bezüglich der Myelopoeseherde ist nicht signifikant. Vergleicht man jedoch die Kontrollgruppe mit der Testgruppe, so ergibt sich:

$$t=6.0458 \qquad t_{0.001;48}=3.5053$$

Damit liegen in der Testgruppe signifikant mehr Myelopoesezellen vor als in der Kontrollgruppe.

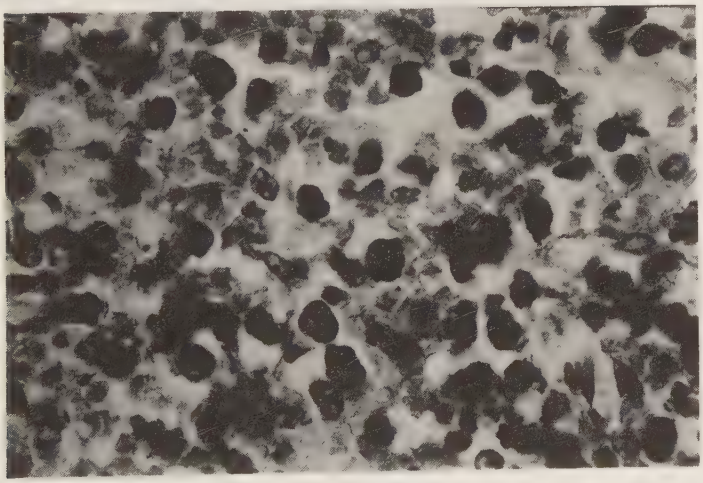


Abb. 29: Darstellung der Granulopoese in der Milz eines 68 Jahre alten männlichen Patienten (Kontrollgruppe). Man erkennt stabkernige und segmentkernige Granulocyten. Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase-Färbung. Vergrößerung 1.88

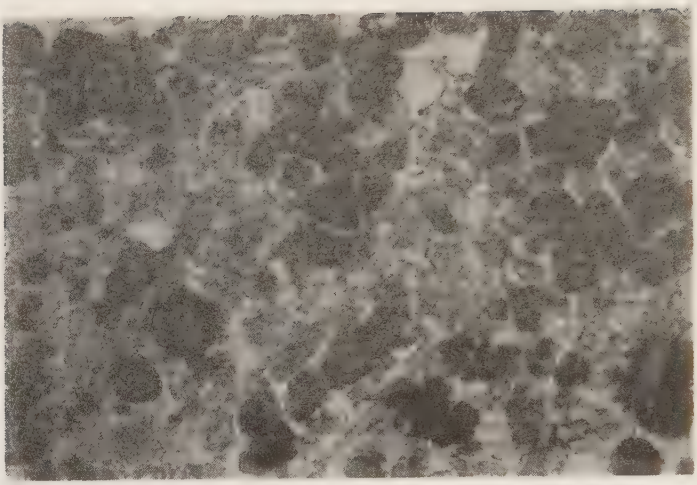


Abb. 3o: Darstellung von Myelopoesezellen in der Milz einer 82 Jahre alten Patientin (Testgruppe). Färbung wie Abbildung 29, Vergrößerung 1:88o

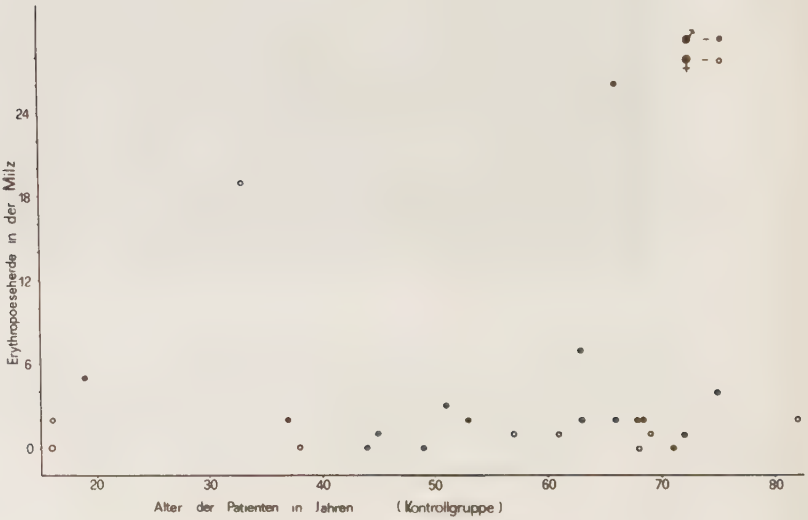


Abb. 31: Abhängigkeit der Erythropoese in der Milz vom Alter und Geschlecht (Kontrollgruppe n=25)

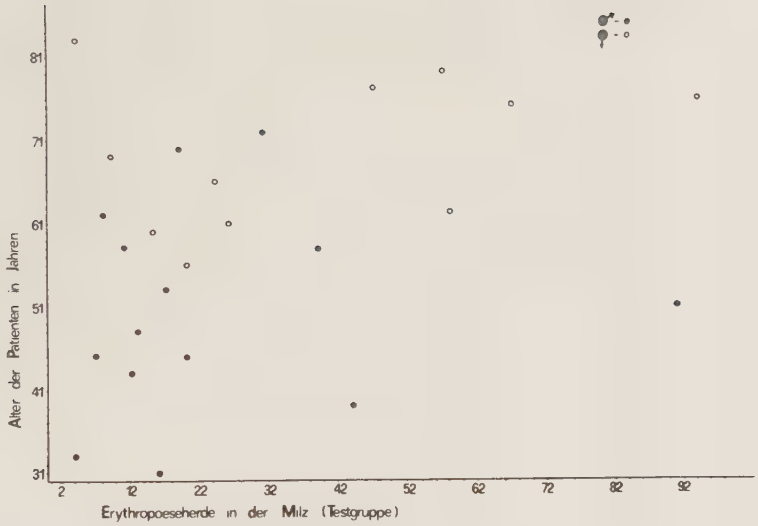


Abb. 32: Abbhängigkeit der Erythropoese in der Milz vom Alter und Geschlecht (Testgruppe n=25)

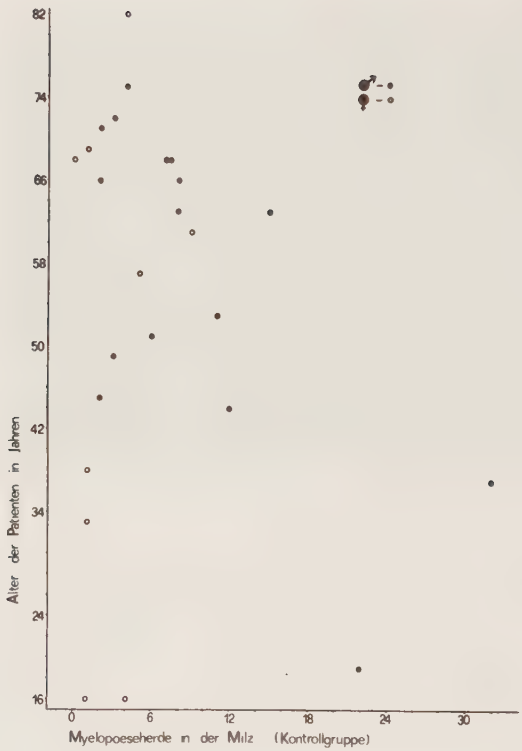


Abb. 33 : Abhängigkeit der Myelopoese in der Milz vom Alter und Geschlecht (Kontrollgruppe n=25)

$r_{0.01;14}=0.6226$

$r_m=-0.6468;y=-0.35x+28.8;n=16;$

$r_w=0.1996;y=0.024x+1.7;n=9;$

$z=-1.96\hat{=}0.025$ d.f. d.

$r_{m,w}=-0.2487;y=-0.097x+12.0;n=25;$

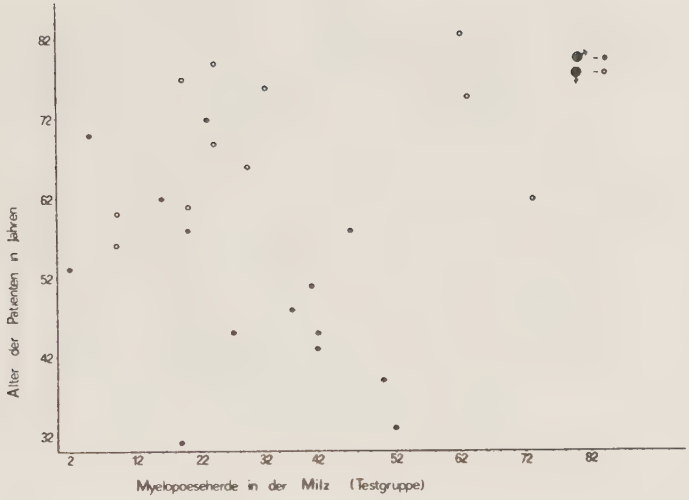


Abb. 34: Abhängigkeit der Myelopoese in der Milz vom Alter und Geschlecht (Testgruppe n=25)

r_m=-0.5305;y=-0.41x+62.8;n=14;

r_w=0.3656;y=0.15x+64.6;n=11;

$r_{0.05;12}$=0.5324;

Besprechung der Ergebnisse

Bis auf wenige Ausnahmen haben alle Patienten der Kontrollgruppe zwischen O und 4 Erythropoeseherde pro Milzeinheit (=75 Gesichtsfelder) (Abb. 31) und zwar sowohl 16-jährige als auch 82-jährige Patienten. Eine Alters-oder Geschlechtsabhängigkeit konnte nicht nachgewiesen werden. Eine sehr viel größere Anzahl von Erythropoesezellen findet sich in der Testgruppe (Abb. 32). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Eine Abhängigkeit von Alter oder Geschlecht konnte auch hier nicht hergestellt werden. Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Verteilung der Erythropoeseherde inhomogen ist, und zu ihrem Nachweis deshalb viele Gesichtsfelder durchgemustert werden müssen.

Anders dagegen bei der Myelopoese. In der Kontrollgruppe (Abb. 33) haben die meisten Patienten zwischen O und 9 Myelopoesezellen pro Milzeinheit, in der Testgruppe (Abb. 34) zwischen 8 und 52 Myelopoesezellen. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Für die Verteilung der Myelopoesezellen in der Milz gilt dasselbe wie für die Erythropoesezellen - sie ist inhomogen. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Testgruppe (Abb. 33 und 34) weisen die Frauen und Männer bezüglich der Myelopoese in der Milz einen unterschiedlichen Alterstrend auf (bei $z=-1.96=0.025=2.5\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit ist der Unterschied diskussionswürdig). Die Frauen scheinen mit zunehmendem Alter mehr extramedulläre Blutbildungsherde zu haben als die Männer, unabhängig davon ob eine Leberzirrhose besteht oder nicht.

Interessant im Rahmen der Fragestellung ist auch das Milzgewicht (Tab.7 und 8). Myers (1974) gibt für das durchschnittliche Milzgewicht Werte zwischen 1oo - 25o Gramm an. In der Kontrollgruppe lag das durchschnittliche Milzgewicht bei den Männern bei 213 Gramm und bei den Frauen bei 122 Gramm. Setzt man die Grenze für eine normale Milzgröße bei 25o Gramm an, so befinden sich in der Kontrollgruppe vier Patienten mit geringer Splenomegalie ohne morphologisch erklärbare Ursache. In der Testgruppe lag das durchschnittliche Milzgewicht für die Männer bei 49o Gramm und für die Frauen bei 316 Gramm. Bezogen auf das grenzwertige Milzgewicht von 25o Gramm hatten 18 Patienten der Testgruppe eine Splenomegalie, sieben Patienten ein "normales Milzgewicht".

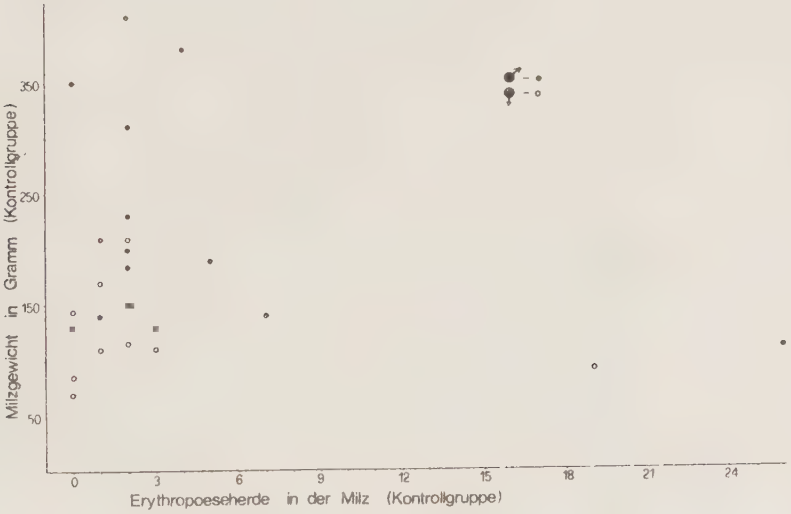


Abb. 35: Abhängigkeit der Erythropoese in der Milz vom Milzgewicht (Kontrollgruppe n=25)

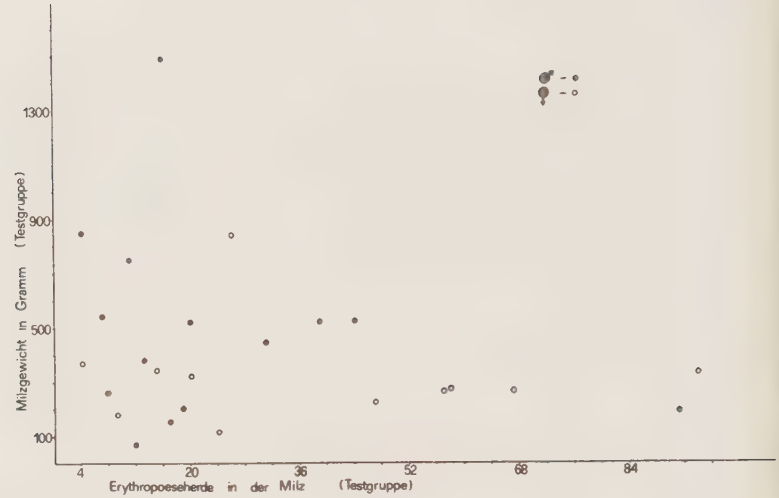


Abb. 36: Abhängigkeit der Erythropoese in der Milz vom Milzgewicht (Testgruppe n=25)

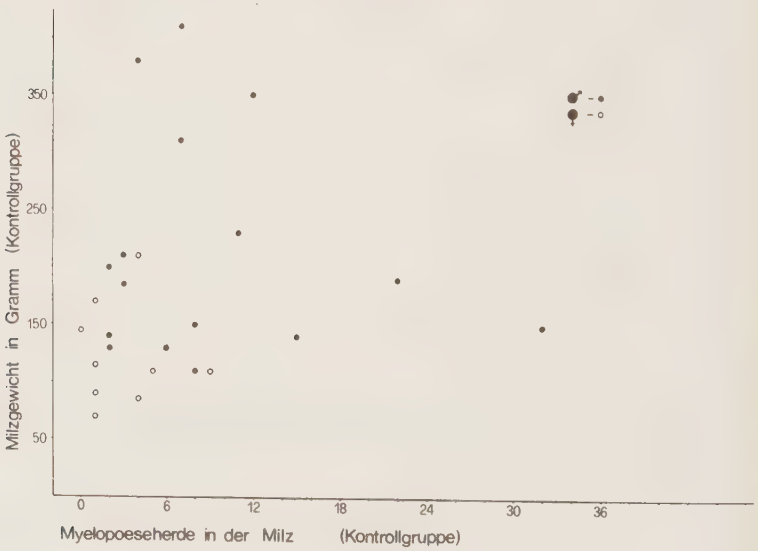


Abb. 37: Abhängigkeit der Granulopoese in der Milz vom Milzgewicht (Kontrollgruppe n=25)

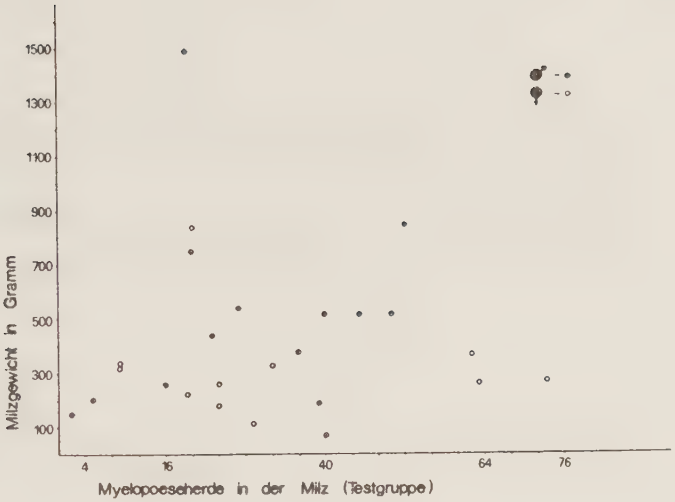


Abb. 38: Abhängigkeit der Granulopoese in der Milz vom Milzgewicht (Testgruppe n=25)

Ein Zusammenhang zwischen Milzgewicht und Erythropoese in der Milz ließ sich weder bei der Kontroll- noch bei der Testgruppe feststellen (Abb. 35 und 36). Diese Tatsache gilt für Männer und Frauen.

Für das Milzgewicht und die Myelopoese gilt das Gleiche. Sowohl in der Kontrollgruppe (Abb. 37) als auch in der Testgruppe (Abb. 38) zeigte sich keine Abhängigkeit der Myelopoese in der Milz vom Milzgewicht. In der Testgruppe (Abb. 38) fällt im Vergleich zur Erythropoese (Abb. 36) auf, daß die Werte für die Myelopoeseherde weiter gestreut sind.

Statistisch signifikant war erwartungsgemäß die Abhängigkeit des Milzgewichtes vom Ausmaß der Leberzirrhose (Abb. 39):
Mit steigendem Bindegewebsanteil in der Leber nimmt das Milzgewicht bei Frauen und Männern zu.

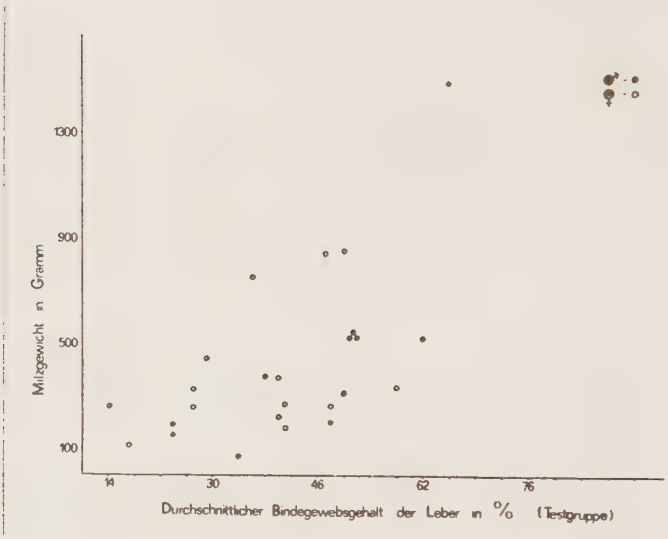


Abb. 39: Abhängigkeit des Milzgewichts vom Ausmaß der Leberzirrhose (Testgruppe n=25)

$r_{m,w}=0.5780;y=12.9x-114.1;n=25;$

$r_{0.01;23}=0.5052$

$r_{0.001;23}=0.6177$ s.

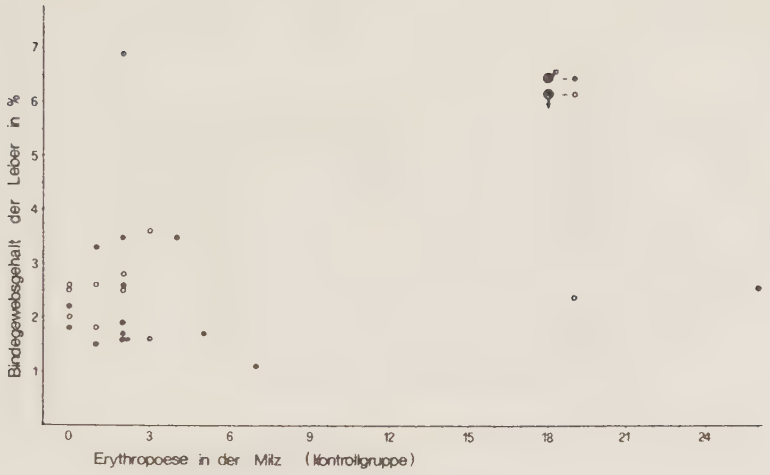


Abb. 4o: Abhängigkeit der Erythropoese in der Milz vom Ausmaß des Bindegewebsgehaltes in der Leber (Kontrollgruppe n=25)

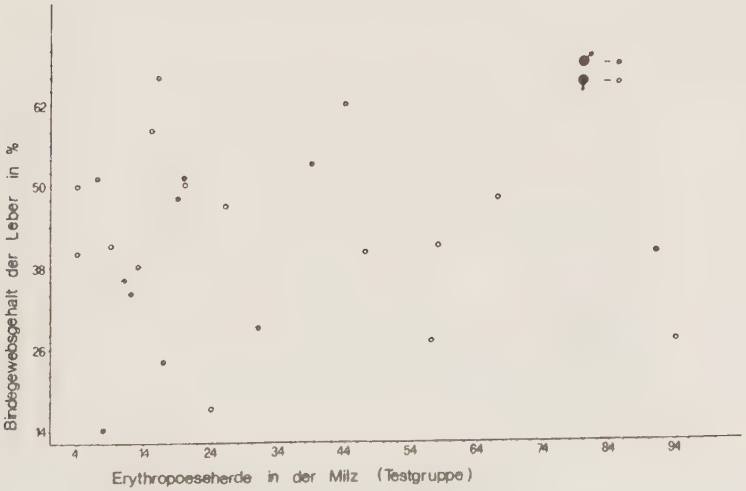


Abb. 41: Abhängigkeit der Erythropoese in der Milz vom Ausmaß der Leberzirrhose (Testgruppe n=25)

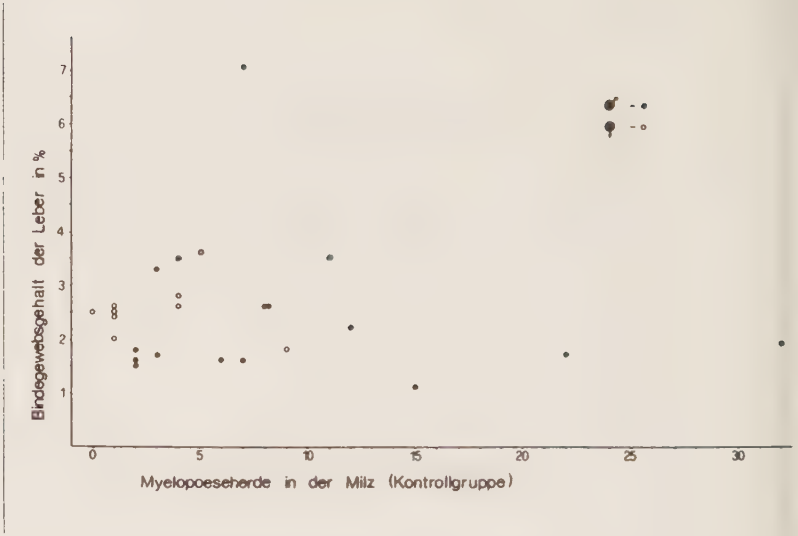


Abb. 42: Abhängigkeit der Myelopoese in der Milz vom Ausmaß des Bindegewebsgehaltes in der Leber (Kontrollgruppe n=25)

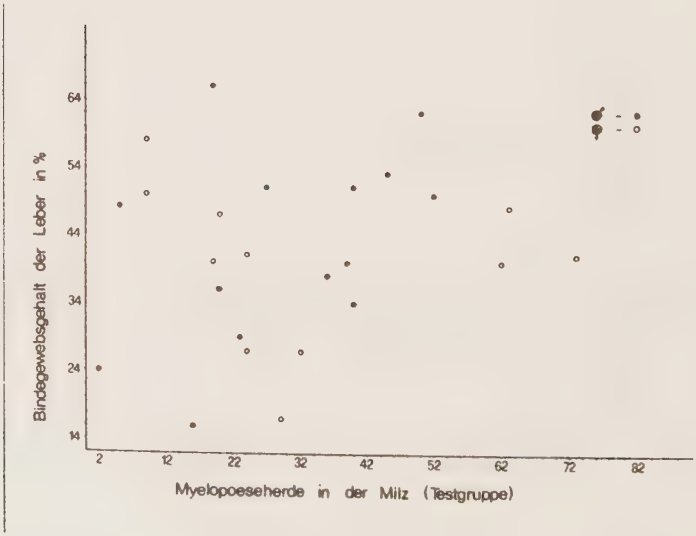


Abb. 43: Abhängigkeit der Myelopoese in der Milz vom Ausmaß der Leberzirrhose (Testgruppe n=25)

Der Zusammenhang zwischen Erythro- und Myelopoese in der Milz und dem Ausmaß des Bindegewebsanteiles der Leber wird in den Abbildungen 4o - 43 untersucht und veranschaulicht. Während die Werte für die Patienten der Kontrollgruppe (Erythro- und Myelopoese) relativ dicht nebeneinanderliegen, sind die Werte der Patienten aus der Testgruppe Erythro- und Myelopoese weit gestreut. Eine Korrelation zwischen dem Bindegewebsgehalt der Leber und der Hämatopoese in der Milz läßt sich nicht erkennen.

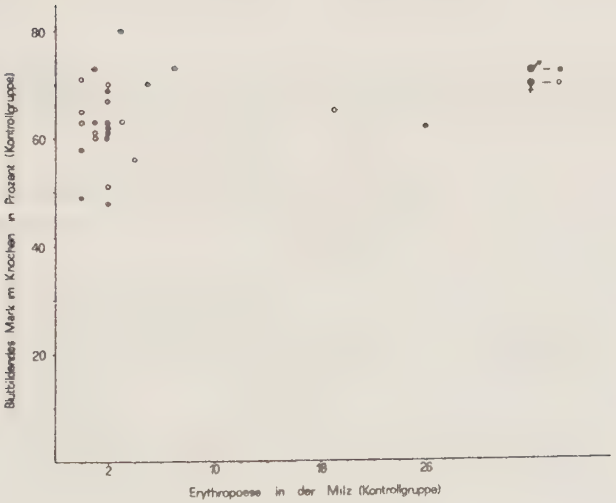


Abb. 44: Durchschnittlicher Gehalt an blutbildendem Knochenmark und Erythropoese in der Milz (Kontrollgruppe n=25)

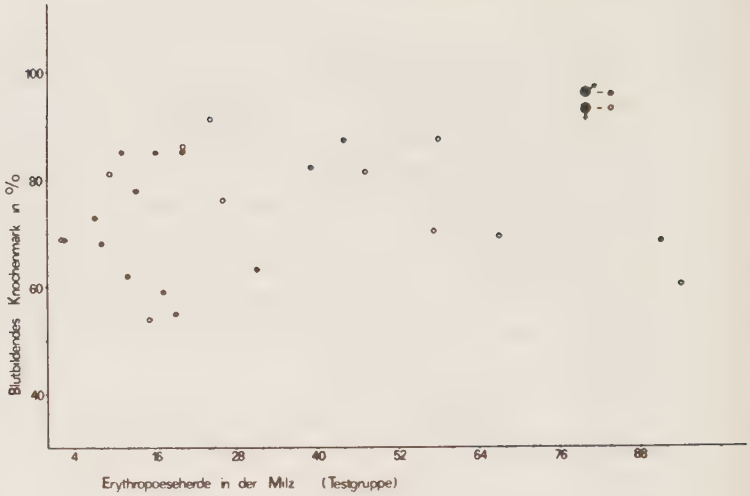


Abb. 45: Durchschnittlicher Gehalt an blutbildendem Knochenmark und Erythropoese in der Milz (Testgruppe n=25)

Schließlich wurde eine mögliche Wechselwirkung zwischen extramedullärer Blutbildung in der Milz und den Knochenmarksbefunden untersucht.
Für die Erythropoese in der Milz ließ sich weder in der Kontrollgruppe noch in der Testgruppe eine eindeutige Korrelation nachweisen (Abb. 44 und 45). Die Ergebnisse unterscheiden sich lediglich durch eine größere Streuung der Meßdaten in der Testgruppe.
Auch für die Myelopoese ließ sich kein Zusammenhang zwischen blutbildendem Markanteil und extramedullärer Blutbildung nachweisen (Abb. 46 und 47).

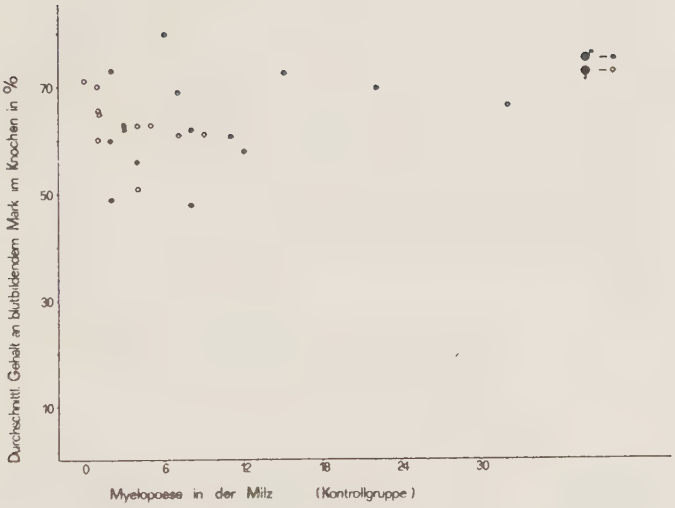


Abb. 46: Durchschnittlicher Gehalt an blutbildendem Knochenmark und Granulopoese in der Milz (Kontrollgruppe n=25)

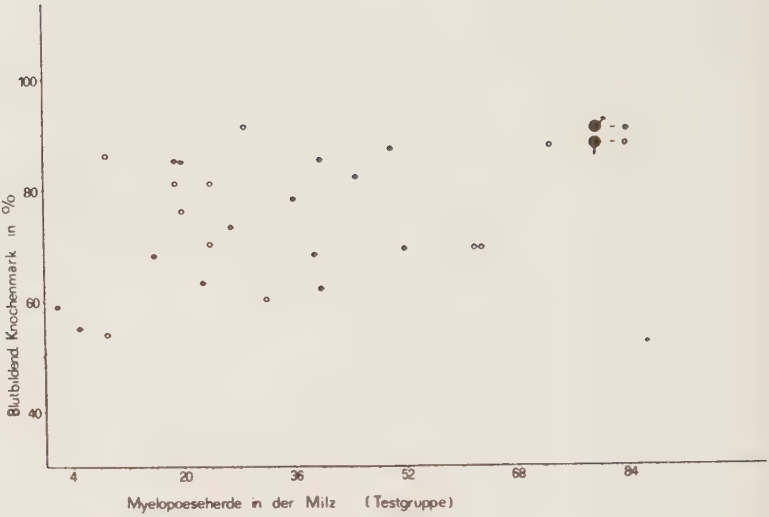


Abb. 47: Durchschnittlicher Gehalt an blutbildendem Knochenmark und Myelopoese in der Milz (Testgruppe n=25)

r_m=0.4655;y=0.32x+63.4;n=14;

r_w=0.0807;y=0.04x+73.5;n=11

$r_{m,w}$=0.2635;y=0.16x+68.9; n.s.s.

Die Abbildungen 48 - 51 stellen den Zusammenhang zwischen Fettzellgehalt des Knochenmarks und der Blutbildung in der Milz dar. In der Kontrollgruppe ist die enge Nachbarschaft der Daten für die Erythropoese in der Milz augenscheinlich, die Werte für die Myelopoese sind weiter gestreut.
Die Mehrzahl der Patienten mit Blutbildung in der Milz hat einen Fettzellgehalt des Knochenmarks von unter 33 Prozent. Das gilt sowohl für die Kontroll- als auch für die

Testgruppe, wobei viele Patienten der Testgruppe auch unter einem Fettzellanteil von 1o Prozent Blutbildung in der Milz haben, was in der Kontrollgruppe weder für die Erythro- noch für die Myelopoese vorkommt.
Bei einem Fettzellanteil von 15 - 25 Prozent scheinen hingegen in der Testgruppe sehr wenige Patienten, extramedulläre Blutbildungsherde zu haben.
Zusammenfassend läßt sich jedoch in der Testgruppe wie in der Kontrollgruppe keine Abhängigkeit der Erythro- oder Myelopoese in der Milz vom Fettzellanteil des Knochenmarks ableiten.

Kritische Anmerkungen zur Methode

Der Zeitpunkt des Todes lag bei den untersuchten Fällen 6 - 8 Stunden zurück. Haas (1978) hält diesen Zeitraum für die Bewertung des Knochenmarks für zu lang, da im Mark die Autolyse rasch voranschreitet. Zwei Stunden post mortem soll es im Knochenmark zu einem Aufquellen besonders der neutrophilen Granulozyten kommen, so daß die Differenzierung der Stabkernigen von den Myelozyten schwierig sein kann und sich Segmentkernige nur noch mit Mühe erkennen lassen. Auch Lennert (1952) ist der Meinung, "daß die Differenzierung feinster Einzelheiten, insbesondere die des Protoplasmas im Sektionspräparat schwierig bzw. überhaupt nicht möglich sein kann. Das spielt in der Regel für die Zelldiagnostik keine Rolle, da in Kernstruktur, Lagerung usw. Kriterien gegeben sind, die eine Differenzierung der Zellen zulassen. Weiter räumt Lennert ein, daß auch am postmortalen Schwund der reifen granulozytären Formen kein Zweifel besteht. Jedoch ist dieser Fehler seiner Meinung nach weitgehend hinsichtlich der Diagnostik zu vernachlässigen und kann als Konstante in Rechnung gesetzt werden".

Bei der vorliegenden Untersuchung war die Qualität der Schnittpräparate, trotz eines Intervalls von 6 - 8 Stunden zwischen Tod und Gewebsentnahme, zufriedenstellend und für eine ordnungsgemäße Auswertung im Rahmen der Fragestellung ausreichend.

Bei der morphometrischen Analyse mit dem MOP-AM-01/System war der persönliche Fehler gering. Stichproben ließen sich mit einer Abweichung von kleiner 2 Prozent reproduzieren.

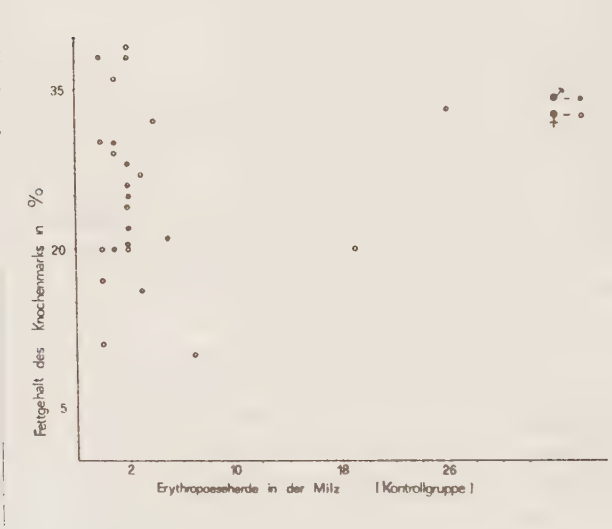


Abb. 48: Durchschnittlicher Fettzellgehalt des Knochenmarks und Erythropoese in der Milz (Kontrollgruppe n=25)

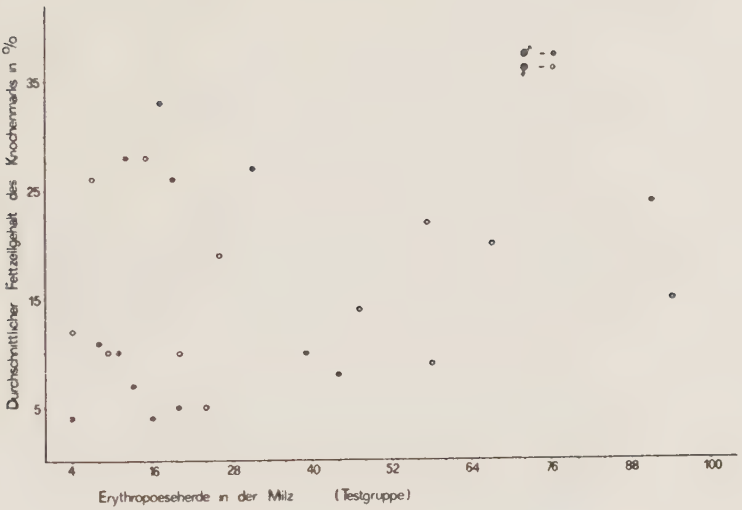


Abb. 49: Durchschnittlicher Fettzellgehalt des Knochenmarks und Erythropoese in der Milz (Testgruppe n=25)

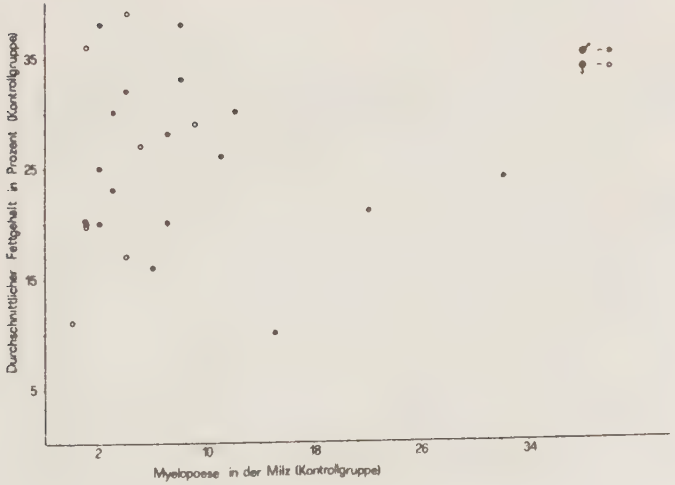


Abb. 5o: Durchschnittlicher Fettzellgehalt des Knochenmarks und Granulopoese in der Milz (Kontrollgruppe n=25)

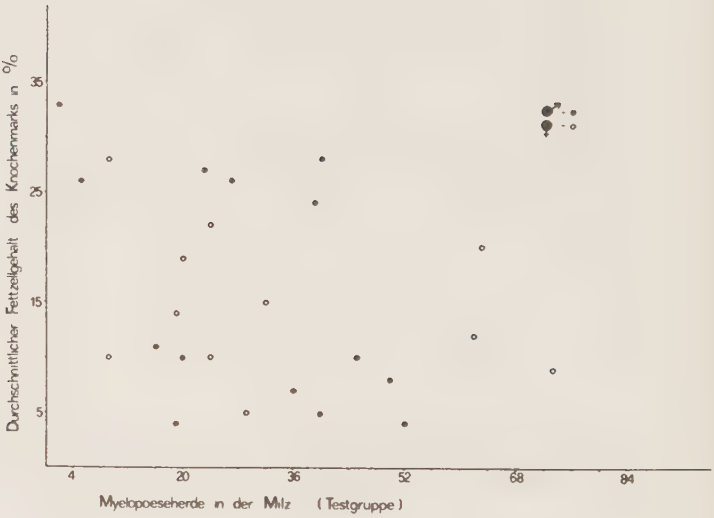


Abb. 51: Durchschnittlicher Fettzellgehalt des Knochenmarks und Granulopoese in der Milz (Testgruppe n=25)

D I S K U S S I O N

Nach gängiger Lehrmeinung (Wintrobe, 1981) findet in der normalen menschlichen Milz von der Geburt an keine Hämatopoese mehr statt. Nur unter pathologischen Bedingungen soll die hämatopoetische Potenz der Milz reaktivierbar sein.
Unsere Untersuchungen ergaben jedoch, daß mit geeigneten Methoden in der Kontrollgruppe bei 2o von 25 Patienten Erythropoesezellen und bei 24 von 25 Patienten Granulopoesezellen in der Milz nachweisbar waren. Bei den Patienten mit Leberzirrhose waren die qualitativen Befunde praktisch gleich: Alle zeigten eine lienale Erythro- und Granulopoese.
Bei der quantitativen Auswertung ergaben sich jedoch erhebliche Unterschiede.

ERYTHROPOESE

In der Kontrollgruppe fanden sich in 1875 bei 4oo-facher Vergrößerung ausgewerteten Gesichtsfeldern 89 Erythropoeseherde (das entspricht einem Herd in jedem 21. Gesichtsfeld).
Bei der Testgruppe ließen sich hingegen in der gleichen Anzahl von Gesichtsfeldern 753 Erythropoeseherde nachweisen (das entspricht einem Herd in jedem 2.5ten Gesichtsfeld). Durchschnittlich wurden in der Kontrollgruppe 3.56 und in der Testgruppe 3o.12 Erythropoeseherde in je 75 Milztestfeldern ermitteln. Da einzelne Erythroblasten so gut wie nie ausgezählt wurden, bestehen diese Herde aus 2 - 4 Zellen oder aus mehr als 5 Zellen. Die Mehrzahl der Erythropoeseherde bestand aber aus 2o und mehr Zellen. Da aus jedem Erythroblasten

12 - 14 reife Erythrozyten entstehen, können aus einem Zellnest von 2o Erythroblasten 28o reife Blutzellen hervorgehen.
Von den 753 in der Testgruppe nachgewiesenen Erythropoeseherden hatten 539 im Durchschnitt 2o Zellen (s.a. Abb. 27). Durchschnittlich wurden pro Patient damit circa 431 Erythroblasten in der Milz nachgewiesen, von denen jeder einzelne in der Lage ist, 12 -14 reife Erythrozyten entstehen zu lassen, insgesamt also circa 5.6oo Erythrozyten. Diese Kalkulation setzt allerdings eine effektive lienale Erythropoese voraus.
Wenn man bedenkt, daß die ausgewerteten Areale nur einen Bruchteil der Milz ausmachen, so ist die extramedulläre Erythropoese stark ausgeprägt - dabei wurden Herde mit 2 - 4 Erythroblasten noch nicht berücksichtigt.
Unterschiede in der Verteilung der Erythropoeseherde in den verschiedenen untersuchten Milzregionen bestanden nicht. Der Unterschied zwischen der Kontroll- und Testgruppe ist signifikant.

GRANULOPOESE

Da Granulopoesezellen in der Milz meist nicht in Herden vorkommen, sondern diffus verteilt sind, wurde auf eine Unterteilung in Gruppengrößen verzichtet.
In der Kontrollgruppe wurden in 1875 bei 1.ooo-facher Vergrößerung ausgewerteten Gesichtsfeldern 17o Granulopoesezellen gefunden (das entspricht einer Granulopoesezelle in jedem 11. Gesichtsfeld). In der Testgruppe waren es in der gleichen Anzahl an Gesichtsfeldern 778 Granulopoesezellen (das entspricht einer Granulopoesezelle in jedem 2.4ten Gesichtsfeld).
Durchschnittlich wurden in der Kontrollgruppe 6.8 und in der Testgruppe 31.12 Granulopoesezellen in jeweils 75 Milztestfeldern gefunden. Wie bei der Erythropoese lag auch

hier keine Bevorzugung bestimmter Milzregionen vor. Der Unterschied zwischen der Kontroll- und der Testgruppe war statistisch signifikant.

Schon 1911 berichtete Askanazy über das Vorkommen einzelner Granulopoesezellen in der menschlichen Milz auch unter physiologischen Bedingungen, ohne daß hieraus auf eine extramedulläre Blutbildung geschlossen werden dürfe. In der Folgezeit wurde diese Ansicht durch zahlreiche Untersucher bestätigt (Bertelsen 1938, Moeschlin 1947, Fischer et al.197o). Hingegen bedeutet das Auftreten von Erythroblastengruppen in der Milz ohne Zweifel, daß eine extramedulläre Hämatopoese vorliegt (Fischer et al. 197o).

Überraschendes Ergebnis unserer Untersuchungen war, daß bereits in der Kontrollgruppe, also bei hämatologisch "gesunden" Patienten, diese Kriterien in der Mehrzahl der Fälle erfüllt waren. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Fresen (196o) und Fischer et al. (197o).

Über das Vorkommen einer extramedullären Blutbildung in der Milz unter krankhaften Bedingungen gibt es sehr umfangreiche Literatur (Übersicht bei Fresen 196o, Berge 1974, Wintrobe 1981, Lewis 1983, Stutte 1984). Als Grundkrankheiten kommen vor allem chronisch hämolytische Anämien, Tumoren und Tumormetastasen im Knochenmark und myeloproliferative Erkrankungen in Betracht. Über das von uns beobachtete regelmäßige (1oo Prozent der untersuchten Fälle) Auftreten einer mäßig stark bis stark ausgeprägten extramedullären Blutbildung in der Milz von Patienten mit Leberzirrhose, lagen bisher keine Angaben oder systematischen Untersuchungen vor.

Zur Histiogenese der extramedullären Blutbildung standen sich lange Zeit drei umstrittene Hypothesen gegenüber (Askanazy 1911, Naegeli 1912, Lang 1931, Apitz 1940, Rotter 1955, Fresen 1960):

1.) Persistenz fetaler Blutzellen in der Milz

2.) "Kolonisierung" in die Milz eingeschwemmter Blutzellvorstufen aus dem Knochenmark

3.) Umwandlung ortsständiger undifferenzierter (pluripotenter) Zellen aus der Umgebung von Blutgefäßen oder aus mesenchymalen Zellen des trabekulären Gerüstsystems.

Aufgrund tierexperimenteller Untersuchungsergebnisse wird heute die Kolonisierungstheorie favorisiert. Für die Theorie der Kolonisierung sprechen die Untersuchungen von Haas (1978):
Injiziert man letal ganzkörperbestrahlten Mäusen Stammzellen, so kommt es nach 8 - 12 Tagen zur Bildung von mikroskopisch sichtbaren Zellkolonien in der Milz. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Fliedner et al. (1982) an ganzkörperbestrahlten Hunden, denen aus dem peripheren Blut gewonnene Stammzellen infundiert wurden. Die Persistenz spätfetaler Blutzellbildung in der Milz müßte man sich so vorstellen, daß ein bestimmter Prozentsatz von Zellen (pluripotenten Stammzellen?) bei der Wanderung der physiologischen Hämatopoese vom Dottersack über die Leber und die Milz ins Knochenmark, in der Milz zurückbleibt und dort durch humorale oder ortsständige Faktoren reaktiviert werden kann. Für diese Theorie sind bisher weder für Tiere noch für Menschen Beweise erbracht worden.
Auch gibt es bis jetzt keine Beweise für die Umwandlung undifferenzierter Zellen in Blutzellvorstufen. Möglicherweise spielen Zellen aus der Umgebung von Blutgefäßen und Trabekeln jedoch eine wichtige Rolle für die Schaffung

eines "Mikroenvironments" in der Milz, welches die Absiedlung und Proliferation von Blutzellvorstufen überhaupt erst ermöglicht (von Melchner and Lieschke, 1981).

Die Frage nach der Effektivität der lienalen Hämatopoese ist bislang ungeklärt. Für myeloproliferative Erkrankungen (z.B. chronisch myeloische Leukämie, Osteomyelosklerose, Polyzythämia vera) muß nach Untersuchungen der Erythrozytenkinetik (Wetzel 197o, Christensen 1975, Neumann et al. 1976) und aufgrund rein morphologischer Studien (Sjögren 1974, 1975, 1976, 1976, 1978) zumindest eine ineffektive Erythropoese angenommen werden. Die Ursachen hierfür liegen wahrscheinlich in einer "Kolonisierung" aus dem Knochenmark stammender pathologischer Bluttzellvorstufen in der Milz (Leblond and Weed 1975).
Für eine extramedulläre lienale Hämatopoese, die nicht mit einer neoplastischen hämatologischen Erkrankung einhergeht, kann hingegen eine Effektivität der Erythropoese vermutet werden (Dacie 196o).
Zumindest bei Tieren konnte nachgewiesen werden, daß die extramedulläre Blutbildung ausreicht, um die Hämatopoese im Knochenmark vollständig zu ersetzen (Fliedner et al. 1982). Hieraus ist zu folgern, daß auch außerhalb des Knochenmarks ein "Mikroenvironment" besteht oder geschaffen werden kann, welches eine normale Ausreifung hämatopoetischer Vorläuferzellen erlaubt. Eine eindeutige Klärung dieses Fragenkomplexes ist bislang jedoch nicht gelungen (Fliedner et al. 1982).

Die Ätiologie der extramedullären Blutbildung in der Milz ist sicher nicht einheitlich. Ein kompensatorischer Vorgang wird bei Knochenmarksverdrängung durch Tumoren oder Tumormetastasen angenommen (Fischer et al. 197o, Berge 1974). Ein allgemeiner Sauerstoffmangel und chronisch

hämolytische Anämien können über einen starken Blutbildungsreiz (Erythropoetingesteuert) zu einer Hyperplasie der medullären Erythropoese und zu erheblicher extramedullärer Blutbildung führen.

Schließlich kann eine Splenomegalie, gleich welcher Genese, zu einer starken Kapazitätszunahme des marginalen Pools führen, in dem Blutzellen aller Art, besonders aber Erythrozyten, gespeichert werden können. Eine Hyperplasie der medullären Erythropoese und eine extramedulläre Hämatopoese können die Folge sein (Stutte 1974, 1984). Ein kompensatorischer Vorgang ist in unserem Untersuchungsmaterial auszuschließen. Eine Entscheidung, ob ein gesteigerter Blutzellverbrauch in der Peripherie oder ein gesteigertes marginales "Pooling" Ursache der stark über der Norm liegenden lienalen Hämatopoese ist, läßt sich auch anhand unserer Untersuchungsergebnisse nicht eindeutig fällen. So lag der durchschnittliche Bindegewebsgehalt der Lebern in der Testgruppe bei circa 4o Prozent (in der Kontrollgruppe bei circa 2.4 Prozent), im extremsten Fall bei 66 Prozent. Aufgrund dieser Werte ist das Bestehen einer portalen Hypertension zu erwarten, die zu einer Splenomegalie mit gesteigertem "pooling" von Zellen des peripheren Blutes führen müßte.
In der Tat beobachten wir ein lineares Ansteigen des Milzgewichtes mit zunehmendem Bindegewebsgehalt der Leber. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Angaben anderer Autoren (Jäger 1936, Bettendorf und Gehrke 1982).
Eine Abhängigkeit der lienalen Hämatopoese vom Ausmaß des Bindegewebsgehaltes der Leber und dem Milzgewicht konnten wir jedoch nicht nachweisen.

Dieses Ergebnis macht die Annahme eines gesteigerten Blutzellpoolings in der Milz als Ursache für die erhöhte lienale Hämatopoese wenig wahrscheinlich.

Bei 19 von 25 Patienten mit Leberzirrhose fand sich eine gesteigerte medulläre Hämatopoese - vor allem eine Hyperplasie der Erythropoese. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen von Bermann et al. (1949). Eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Knochenmarkshyperplasie und der Anzahl der lienalen Hämatopoeseherde konnten wir nicht herstellen.
Typische Knochenmarksveränderungen im Sinne einer sideroblastischen Anämie oder eines Folsäuremangels fanden sich auch bei den Patienten mit alkoholtoxisch bedingter Leberzirrhose nicht.
Es ist anzunehmen, daß die vielfältigen korpuskulären Störungen bei Leberzirrhose und eine möglicherweise gestörte Fähigkeit des Knochenmarks, adäquat auf die Anämie zu reagieren, Ursache der gesteigerten lienalen Hämatopoese ist (Wintrobe 1981). Beweisen läßt sich diese Hypothese aufgrund unserer morphologischen und morphometrischen Befunde jedoch nicht.

ZUSAMMENFASSUNG

Eigene Einzelbeobachtungen von extramedullären Blutbildungsherden in der menschlichen Milz bei bestehender Leberzirrhose waren der Anlaß für die vorliegende morphologische und morphometrische Untersuchung.
Aus dem Sektionsgut des Pathologischen Instituts der Universität Frankfurt, dem Krankenhaus Nordwest und dem Zentrum der Rechtsmedizin der Universität Frankfurt wurden die Milz, die Leber und das Knochenmark von 5o Patienten (25 Kontrollgruppe, 25 Testgruppe) systematisch histologisch untersucht. Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1.) Der durchschnittliche Bindegewebsgehalt der Leber von "Gesunden" beträgt 2.47 Prozent und verändert sich vom Jugend- bis zum Greisenalter kaum. Der durchschnittliche Bindegewebsgehalt der Leber bei Patienten mit Leberzirrhose beträgt in unserer Untersuchung 4o.71 Prozent.

2.) Mit steigendem Bindegewebsgehalt der Leber kommt es zu einem linearen Anstieg des Milzgewichtes.

3.) Während in der Kontrollgruppe 24 von 25 Patienten einen normalen Knochenmarksbefund aufwiesen, waren es in der Testgruppe lediglich 6 Patienten. Die restlichen 19 Patienten hatten ein deutlich hyperplastisches Knochenmark mit teilweise linksverschobener Erythropoese.

4.) Der Fettzellgehalt des Knochenmarks betrug bei "Gesunden" durchschnittlich 25.29 Prozent, bei Patienten mit Leberzirrhose durchschnittlich 15.42 Prozent. Diese Befunde bestätigen frühere

Ergebnisse, daß im normalen Knochenmark der Fettzellgehalt ungefähr ein Viertel des Gesamtmarks ausmacht. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist dieser Anteil wegen der Hyperplasie des blutbildenden Markes um circa 1o Prozent nach unten verschoben.

5.) Bereits in der Kontrollgruppe konnten bei 2o von 25 Patienten Erythropoeseherde in der Milz nachgewiesen werden. Insgesamt fanden wir 89 Erythropoeseherde in der Kontrollgruppe, das entspricht 3.56 Erythropoeseherden pro Patient pro Milzeinheit (=75 Gesichtsfelder). In der Testgruppe wurden bei allen 25 Patienten lienale Erythropoeseherde gefunden und zwar 753 insgesamt. Das ergibt pro Patient pro Milzeinheit (=75 Gesichtsfelder) durchschnittlich 3o.12 Erythropoeseherde in der Milz. Der Unterschied zwischen der Kontroll- und der Testgruppe ist statistisch signifikant.

6.) Ebenso hatten in der Kontrollgruppe 24 von 25 Patienten eine lienale Granulopoese. 17o Granulopoesezellen wurden bei den Patienten der Kontrollgruppe nachgewiesen, d.h. pro Patient 6.8 Zellen pro 75 untersuchter Gesichtsfelder. In der Testgruppe hatten alle Patienten eine lienale Granulopoese. Die Anzahl der ermittelten Zellen betrug insgesamt 778, das entspricht einer durchschnittlichen lienalen Granulopoese von 31.12 Zellen pro Patient pro Milzeinheit. Der Unterschied zwischen der Kontroll- und der Testgruppe ist statistisch signifikant.

7.) Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung findet sich bei Patienten mit Leberzirrhose immer eine lienale Hämatopoese. Diese lienale Hämatopoese ist nach unseren Erfahrungen nicht,wie früher vermutet, die Folge eines splenomegaliebedingten gesteigerten Blutzellpoolings.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABT, K.: Problems of repeated significance testing. Controlled Clin. Trials 1 (1981), 377 - 381.

2. ADLER, S.S. and TROBAUGH, F.E.: Hemopoietic Support Capacity of the Adult Mouse Liver. Amer. J. Hematol. 4 (1978), 325 - 335.

3. ALBERT, H.-H. v.: Zur Frage einer depressorischen Knochenmarkwirkung "hypersplener" Milzen. Blut IX (1963), 4o5 - 416.

4. ALBERT, H.-H. v. und ZICKGRAF, H.: Zur Frage einer depressorischen Knochenmarkwirkung "hypersplener" Milzen. Blut XII (1966), 1o4 - 113.

5. ALENGHAT, E. and ESTERLY, J.R.: Intravascular Hematopoiesis in Chorionic Villi. Amer. J. Clin. Pathol. 79 (1983), 225 - 227.

6. APITZ, K.: Allgemeine Pathologie der menschlichen Leukämien. Ergebn. allg. Path. path. Anat. 35 (194o), 1 - 1o4.

7. ASKANAZY, M.: Über die physiologische und pathologische Blutregeneration in der Leber. Virchows Arch. path. Anat. 2o5 (1911), 346 - 371.

8. ATHENS, J.W., RAAB, S.O., HAAB, O.P. et al.: Leukokinetic Studies. III. The Distribution of Granulocytes in the Blood of Normal Subjects. J. Clin. Invest. 4o (1961), 159 - 164.

9. ATHENS, J.W., HAAB, O.P., RAAB, S.O. et. al.: Leukokinetic Studies. IV. The Total Blood, Circulating and Marginal Granulocyte Pools and the Granulocyte Turnover Rate in Normal Subjects. J. Clin. Invest. 4o (1961), 989 - 995.

1o. BANTI, G.: Splenomegalie mit Lebercirrhose. Beitr. pathol. Anat. allg. Pathol. 24 (1898), 22 - 33.

11. BARAONA, E., GUERRA, M., LIEBER, C.S.: Cytogenetic Damage of Bone Marrow Cells Produced by Chronic Alcohol Consumption. Life Sciences 29 (1981), 1797 - 18o2.

12. BARBACCI, O.: Ueber die feineren histologischen Alterationen der Milz, der Lymphdrüsen und der Leber bei der Diphterie-Infection. Centralblatt f. Allg. Pathol. VII (1896), 21 - 26.

13. BARGMANN, W.: Über die Milzveränderungen nach fuhr des Blutflüssigkeitsersatzes Periston. Mitteilung aus dem Anatomischen Institut der Universität Kiel (1944), 162 - 166.

14. BARR, R.D. and STEVENS, C.A.: The Role of Autologous Helper and Supressor T Cells in the Regulation of Human Granulopoiesis. Amer. J. Hematol. 12 (1982), 323 - 326.

15. BARTLETT, P. F.: Pluripotential hemopoietic stem cells in adult mouse brain. Proc. Natl. Acad. Sci. 79 (1982), 2722 - 2725.

16. BENTLEY, S.A.: Bone Marrow Connective Tissue and the Hemopoietic Microenvironment. Brit. J. Haematol. 5o (1982), 1 - 6.

17. BENTLEY, S.A., KNUTSEN, T., WHANG-PENG, J.: The Origin of the Hematopoietic Microenvironment in Continuous Bone Marrow Culture. Exp. Hematol. 1o (1982), 367 - 372.

18. BERGE, T.: Extramedullary Haemopoiesis and Metastases in the Spleen. Acta path. microbiol. scand. Sect. 82 (1974), 5o7 - 513.

19. BERMANN, L., AXELROD, A.R., HORAN, T.N. et al.: The Blood and Bone Marrow in Patients with Cirrhosis of the Liver. Blood 4 (1949), 511 - 533.

2o. BERTELSEN, A.: Über das Vorkommen von Myelocyten in der normalen menschlichen Milz. Beitr. path. Anat. 1oo (1938), 232 - 247.

21. BESSIS, M.: Blood Smears Reinterpreted. Springer International (1977).

22. BETTENDORF, U. und GEHRKE, T.: Veränderungen des Milzgewichtes durch Verfettung und Fibrose der Leber. Dtsch. med. Wschr. 1o7 (1982), 98o - 983.

23. BILLROTH, T.: Zur normalen und pathologischen Anatomie der menschlichen Milz. Archiv f. pathol. Anat. XX (1861), 4o9 - 425.

24. BILLROTH, T.: Zur normalen und pathologischen Anatomie der menschlichen Milz. Archiv f. pathol. Anat. XXIII (1862), 457 - 486.

25. BLEI, A.T.: Pharmacology of Portal Hypertension; Old Problems and New Ideas. Jama 247 (1982), 669 - 67o.

26. BORTZ, J.: Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg New York.

27. BOTNICK, L.E., HANNON, E.C., OBBAGY, J. et al.: The Variation of Hematopoietic Stem Cell Self-Renewal Capacity as a Function of Age: Further Evidence fo Heterogenicity of the Stem Cell Compartment. Blood 6o (1982), 268 - 271.

28. BRIGHAM, B.A., COOPER, I.A., WOLF, M.M. et al.: Bone Marrow Necrosis Diagnosed Durin Life: Clinical and Laboratory Feature of Extensive Involvement. Aust. N.Z.J. Med. 11 (1981), 285 - 2

29. BUCKNER, C.D., CLIFT, R.A., FEFER, A. et al.: Human Marrow Transplantation- Current Status. Progress in Hematology 299 - 324.

3o. BURGENER, F. A., GUTIERREZ, O.H., LOGSDON, G.A.: Angiographic, Hemodynamic, and Histologic Evaluation of Portal Hypertension and Periportal Fibrosis Induced in the Dog by Intraportal Polyvinyl Alcohol Injections. Radiology 143 (1982), 379 - 385.

31. CALVO, W., ROSS, W. M., FLIEDNER, T.M.: Stimulation of Extramedullary Hemopoiesis by Dextran Sulfate. Blut 46 (1983), 39 - 45.

32. CAMASCHELLA, C., SAGLIO, G., PICH, P. G. et al.: Thoracic Extramedullary Hematopoiesis In Thalassemia Intermedia During Adult Life: A Report of 9 Cases. Haematologica 66 (1981), 613 -626.

33. CAMERON, W.R., RONNERT, M., BRUN, A.: Extramedullary Hematopoiesis of CNS in Postpolycythemic Myeloid Metaplasia. The New England J.Med. 3o5 (1981),765.

34. CARBONELL, F. CALVO, W., FLIEDNER, T.M.: Cellular Composition of Human Fetal Bone Marrow. Acta anat. 113 (1982), 371 - 375.

35. CARTWRIGHT, G.E., ATHENS, J.W., WINTROBE, M.M.: The Kinetics of Granulopoiesis in Normal Man. Blood 24 (1964), 78o - 8o3.

36. CAVILL, I. and BENTLEY, D.P.: Erythropoiesis in the anaemia of rheumatoid arthritis. Brit. J. Haematol. 5o (1982), 583 - 59o.

37. CHAN, H.S.L., SAUNDERS, E.F. and FREEDMANN, M.H.: Diamond-Blackfan Syndrome. I. Erythropoiesis in Prednisone Responsive and Resistant Disease. Pediatr. Res. 16 (1982), 474 - 476.

38. CHAN, H.S.L., SAUNDERS, E.F. and FREEDMAN, M.H.: Diamond-Blackfan Syndrome. II. In Vitro Corticosteroid Effect on Erythropoiesis. Pediatr. Res. 16 (1982), 477 - 478.

39. CHANARIN, I.: Haemopoiesis and Alcohol. Brit. Med. Bulletin 38 (1982), 81 - 86

4o. CHAPPARD, D., LAURENT, J.-L., FRAISSE, H.: Bone in Cirrhosis. La nouvelle Presse Medicale 11 (1982), 528 - 529.

41. CHERTKOV, J.L., GURVITCH,O.A.,UDALOV, G.A.: Self-Maintenance Ability of Circulating Hemopoietic Stem Cells. Exp. Hematol. 1o (1982), 9o - 97.

42. CHRISTENSEN, B.E.: Red cell kinetics. Clin. Haematol. 4 (1975), 393 - 4o5.

43. CLARK-LEWIS, I., and SCHRADER, J.W.: Biochemical Characterization of Regulatory Factors Derived from T Cell Hybridomas and Spleen Cells. The J. Immunol. 128 (1982), 175 - 1

44. CLARK-LEWIS, I., and SCHRADER, J.W.: Biochemical Characterization of Regulatory Factors Derived from T Cell Hybridomas and Spleen Cells. The J. Immunol. 128 (1982), 168 - 1

45. CLINE, M.J. and GOLDE, D.W.: Controlling the Production of Blood Cells. Blood 53 (1979), 157 - 165.

46. DACIE, J.F.: The Haemolytic Anaemias: Congenital and Acquired, Part. 1, 2nd Edition. Churchill, London (196o).

47. DANZA, F.M., FALAPPA, P., LEONE, G. et al.: Extramedullary Hematopoiesis. AJR. 139 (1982), 837 - 838.

48. DOUGLASS, R.L.: On Alcohol availability and Cirrhosis Mortality. AJPH 72 (1982), 4o3.

49. DEXTER, T.M., TESTA, N.G. ALLEN, T.D. et.al.: Molecular and Cell Biologic Aspects of Erythropoiesis in Long-Term Bone Marrow Cultures. Blood 58 (1981), 699 - 7o7.

5o. DIJKSTRA, C.D. and LANGEVOORT, H.L.: Regeneration of splenic tissue after autologous subcutaneous implantation: Development of non-lymphoid cells in the white pulp of the rat spleen. Cell and Tissue Research 222 (1982) 69 - 79.

51. EDER, M. und GEDIGK, P.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
Springer-Verlag (1977).

52. ERSLEV, A.J.: Medullary and Extramedullary Blood Formation.
Clin. Orthopaedics 52 (1967), 25 - 35.

53. FERRANT, A., RODHAIN,J., CAUWE, F. et al.: Assessment of Bone Marrow and Splenic Erythropoiesis in Myelofibrosis.
Scand. J. Haematol. 29 (1982), 373 - 38o.

54. FISCHER, R., HENNEKEUSER, H.H. und SCHAEFER, H.E.: Extramedulläre Blutbildung in der Milz, insbesondere bei Knochenmarkmetastasierung.
Die Milz, Lennert, K. u. Harms, D., Springer-Verlag (197o).

55. FLIEDNER, T.M., WANDL, U.B., CALVO, W.: Medulläre und extramedulläre Hämopoiese im Hund nach Ganzkörperbestrahlung und Transfusion von aus dem Blut gewonnenen Stammzellen.
Schweiz. med. Wschr. 112 (1982), 1423 - 1429.

56. FREEDMAN, M.H. and SAUNDERS, E.F.: Hematopoiesis in the Human Spleen.
Amer. J. Hematol. 11 (1981), 271 - 275.

57. FRESEN, O.: Orthologie und Pathologie der heterotopen Hämopoese.
Ergebn. allg. Path. path. Anat. 4o (196o), 139 - 198.

58. GAHR, M. and SCHRÖTER, W.: The Pattern of Reactivated Fetal Erythropoiesis in Bone Marrow Disorders of Childhood
Acta Paediatr. Scand. 71 (1982), 1013 - 1018.

59. GERHARTZ, H.H., NOTHDURFT, W. and FLIEDNER, T.M.: Collection, Charakterization and Purification of CFU-c from Peripher Blood.
Stem Cell Charakterization 309 - 3

60. GERHARTZ, H.H., NOTHDURFT, W. und FLIEDNER, T.M.: Granulozytär determinierte Vorläuferzellen (CFU-C) und hämopoetisches Potential: Eine Studie im Hundemodell.
Blut 43 (1981), 89 - 92.

61. GMEINWIESER, J., GULLOTTA, U., REISER, M. et al.: Extramedulläre Hämatopoese als Ursache paravertebraler Tumorbildungen im Thorax.
Fortschr. Röntgenstr. 137 (1982), 68 - 72.

62. GOLUB, E.S.: In Vitro Approaches to Hemopoiesis
Cell 28 (1982), 687 - 688.

63. GORSKI, A. and GACIONG, Z.: Stimulation and Inhibition of Hematopoiesis by the MLC Reaction.
Immunology Letters 3 (1981), 63 - 66.

64. GROULS, V. and HELPAP, B.: Megakaryocytopoiesis in the Spleen of Growing Rats.
Amer. J. Anat. 157 (1980), 429 - 4

65. GROULS, V. and HELPAP, B.: The Granulocytopoiesis in the Sple of Newborn Rats.
Res. Exp. Med. (Berl.) 177 (1980), 237 - 243.

66. HAAS, R.J.: In: Das Knochenmark von W. Queißer Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1978)

67 HARRIS, J.P., FREDERIKSEN, J.W., FLINN, W.R. et al.: Portal hypertension and an occluded inferior vena cava: A problem in management. Surgery 9o (1981), 493 - 496.

68. HEIDEMANN, E., NERKE,O. und WALLER, H.D.: Alkoholtoxische Veränderungen der Hämatopoiese. Klin. Wochenschr. 59 (1981), 13o3 - 1312.

69. HILLON, P., LEBREC, D.: Hepatic vein pressure, portal hypertension and secondary Carcinoma of the Liver. Gastroenterol. Clin. Biol. 6 (1982), 2o2.

7o. IMAMURA, M., MIYAZAKI, T., OKABE, M. et al.: Effect of Intrasplenic Injection of Allogeneic Bone Marrow Cells on the Survival of Lethally X-Irradiated Mice. Transplantation 35 (1983), 19 - 24.

71. ISCOVE, N.N. and SIEBER, F.: Erythroid Progenitors in Mouse Bone Marrow Detected by Macroscopic Colony Formation in Culture. Exp. Hemat. 3 (1975), 32 - 43.

72. JACOB, H.S.: The role of activated complement and granulocytes in shock states and myocardial infarction. J. Lab. Clin. Med. 98 (1981), 645 - 653.

73. JÄGER, E.: Milzbau und Kreislaufstörung. Virchows Archiv 299 (1936), 531 - 551.

74. JANDL, J.H.: The Anemia of Liver Disease: Observations on its Mechanism. J. clin. Invest. 34 (1955), 39o - 4o4.

75. JANDL, J.H., GREENBERG, M.S., YONEMOTO, R.H. et al.: Clinical Determination of the Sites of Red Cell Sequestrati in Hemolytic Anemia. J. clin. Invest. 35 (1956), 842 - 867.

76. JOHNSTON, D.G., ALBERTI, K.G.M.M.,BINDER, C. et al.: Hormonal and Metabolic Change in Hepatic Cirrhosis. Horm. metabol. 14 (1982), 34 - 39.

77. JONES, J.B. and JOLLY, J.D.: Canine cyclic haematopoiesis: bone marrow adherent cell influence of CFU-C formation. Brit. J. Haematol. 5o (1982), 6o7 - 617.

78. JOYCE, R.A., HARTMANN,O. and CHERVENICK, P.A.: Splenic Granulopoiesis in Mic following Adminstration of Cyclophosphamide. Cancer Research 39 (1979), 215 - 218.

79. KANEKO, S., MOTOMURA, S. and IBAYASHI, H.: Differentiation of human bone marrow-derived fibroblastoid colony forming cells (CFU-F) and their roles in haemo-poiesis in vitro. Brit. J. Haematol. 51 (1982), 217 - 225.

8o. KENDALL, M.D.: The Thymus and Haemopoiesis. Advances in the Morphology of Cells and Tissues Alan R.Liss (1981), 221 - 23o.

81. KLIMPEL, G.R., DORSHKIND, K., KLIMPEL, K.D. et al.: Bone Marrow Cytotoxic Pre-cursor T Cells: Alloantigen-Induced Cytotoxic T-Cell Responses by Murine Bone Marrow Cells in Vitro. Cellular Immunology 61 (1981) 154 - 164.

82. KUHLENCORDT, F.: Osteoporose und Leberzirrhose. DMW 46 (1981), 1555.

83. KUMARARATNE D.S. and MACLENNAN, I.C.M: Cells of the marginal zone of the Spleen are lymphocytes derived from recirculating precursors. Eur. J. Imunol. 11 (1981), 865 - 869.

84. KUMARARATNE, D.S., BAZIN, H. and MACLENNAN, I.C.M.: Marginal zones: the major B cell compartment of rat spleens. Eur. J. Imunol. 11 (1981), 858 - 864.

85. LANG, F.J., Myeloid metaplasia. Folia haemat. 43 (1931), 95 - 12o.

86. LEBLOND, P.F. and WEED, R.I.: The peripheral blood in polycythaemia vera and myelofibrosis. Clin. Haematol.4 (1975), 353 - 371.

87. LEDER, L.-D. und STUTTE, H.J.: Seminar für hämatologisch-zytochemische Techniken. Verh. Dtsch. Ges. Path. 59 (1975), 5o3 - 5o9.

88. LENNERT, K.: Zur Praxis der pathologisch-anatomischen Knochenmarksuntersuchung. Frankf. Zeit. Pathol. 63 (1952), 267 - 299.

89. LEWIS, S.M.: The Spleen-Mysteries Solved and Unresolved. Clinics in Haematology 12 (1983), 363 - 375. Saunders Company Ltd.

9o. LICHTMANN, M.A., CHAMBERLAIN, J.K., WEED, R.I. et al.: The Regulation of the Release of Granulocytes from Normal Marrow. The Granulocyte: Function and Clinical Utilization (1977), 53 - 75.

91. MAGLI, M.C., ISCOVE, N.N. and ODARTCHENKO, N.: Transient nature of early haemat poietic spleen colonies. Nature 295 (1982), 527 - 529.

92. MAUCH, P., BOTNICK, L.E., HANNON, E.C. et al.: Decline in Bone Marrow Proliferative Capacity as a Function of Age. Blood 6o (1982), 245 - 252.

93. MCGARRY, C. and SINGHAL, S.K.: The immunoregulatory role of bone marrow. Immunology 46 (1982), 387 - 394.

94. MEAGHER, R.C., SIEBER, PH.D.F. and SPIVAK, J.L.: Supression of Hematopoietic-Progenitor-Cell Proliferation by Ethanol and Acetaldehyde. New Engl. J. Med. 3o7 (1982), 845 - 849.

95. MELCHNER, von and LIESCHKE: In: The Spleen-Mysteries Solved and Unresolved. Clinics in Haematology 12 (1983) 367. Saunders Company Ltd.

96. MENTON, D.N., SIMMONS, D.J., ORR, B.Y. et al.: A Cellular Investment of Bone Marrow. Anat. Record 2o3 (1982), 157 - 1

97. MOESCHLIN, S.: Die Milzpunktion. Benno Schwabe & Co. (1947), Basel.

98. MORRA, L., PONASSI, A., BRUZZI, P. et al.: Influence of the Spleen on the Blood Distribution of the Colony-Forming Cells (CFU-C) in Man. Acta haemat. 66 (1981), 81 - 85.

99. MYERS, J. and SEGAL R.J.: Weight of the Spleen. I. Range o Normal in a Nonhospital Populati Arch. Pathol. 98 (1974), 33 - 35

1oo. MYERS, J. and SEGAL, R.J.: Weight of the Spleen. II. Range in Narcotic Addicts. Arch. Pathol. 98 (1974), 36 - 38

1o1. NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. von Veit (1912), Leipzig, 2. Aufl.

1o2. NAKAHATA, T. and OGAWA, M.: Identification in culture of a class of hemopoietic colony-forming units with extensive capability to selfrenew and generate multipotential hemopoietic colonies. Proc. Natl. Acad. Sci. 79 (1982), 3843 - 3847.

1o3. NARA, N., BESSHO, M., HIRASHIMA, K. et al.: Effects of Chloramphenicol on Hematopoietic inductive Microenvironment. Exp. Hematol. 1o (1982), 2o - 25.

1o4. NATHAN, D.G. and SYTKOWSKI, A.: Erythropoietin and the Regulation of Erythropoiesis. New Engl. J.Med. 3o8 (1983), 52o - 522.

1o5. NEUMANN, E., HONETZ, N., MITTERMAYER, K. et.al.: Zellkinetische Untersuchungen bei Osteomyelosklerose. In: Stacher und Höcker, Erkrankungen der Myelopoese, 37 - 39. Urban & Schwarzenberg, Wien (1976).

1o6. NIJHOF, W., WIERENGA,P.K. and GOLDWASSER, E.: The Regeneration of Stem Cells After a Bone Marrow Depression Induced by Thiamphenicol. Exp. Hematol. 1o (1982), 36 - 43.

1o7. NORDEGRAAF, E.M., ERKENS-VERSLUIS, M. and PLOEMACHER, R.E.: Studies of the Haemopoietic Microenvironments. Haematologica 66 (1981), 4o9 - 418.

1o8. NOTHDURFT, W. and FLIEDNER, T.M.: The Response of the Granulocytic Progenitor Cells (CFU-C) of Blood and Bone Marrow in Dogs Exposed to Low Doses of X Irradiation. Radiation Research 89 (1982), 38 - 52.

1o9. NOTTI, I., BESSLER,H., DJALDETTI, M.: Increased Erythropoiesis in Embryonic Spleen of Polycythemic Mice. Biol. Neonate. 4o (1981), 269 - 275.

11o. ORLIC, D., WU, J.M., CARMICHAEL, R.D. et al.: Increased Erythropoiesis and 2'5'-A Polymerase Activity in the Marrow and Spleen of Phenylhydrazine-injected Rats. Exp. Hematol. 1o (1982), 478 - 485.

111. PLOEMACHER, R.E., BRONS, N.H. and SOEST, P.L.VAN.: Relative Stability of Inductive Properties Versus Adaptable Support Capacity for Hemopoietic Colony Formation in the Spleen. Exp. Hematol. 1o (1982), 187 - 195.

112. POPPER, H., LIEBER, C.S.: Die alkoholische Zirrhose folgt nicht notwendigerweise der Alkoholhepatitis. Internist 2o (1979), 176 - 178.

113. QUEIßER, W.: Das Knochenmark. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1978).

114. REED, J.C. BARRY, P., WONG,H. et al.: Granulocyte Turnover in Patients with Cirrhosis. Clin. Res. 14 (1966), 325.

115. REINCKE,U.,HANNON, E.C., ROSENBLATT, M. et al.: Proliferative Capacity of Murine Hematopoietic Stem Cells in vitro. Science 215 (1982), 1619 - 1622.

116. RIEMANN, J.F., SCHMIDT,H., FLÜGEL, H.: Zur Frühdianose der primär biliären Zirrhose. DMW 42 (1981), 1397.

117. ROSENDAAL,M.,DIXON, R. and PANAYI, M.: Haemopoietic Stem Cells: Possibility of Toxic Effects of 5-Fluorouracil on Spleen Colony Formation. Blood Cells 7 (1981), 561 - 569.

118. RÖSSLE, R. und ROULET, F.C.: Maß und Zahl in der Pathologie. Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen 5 (1932), Springer-Verlag.

119. ROSS, E.A.M., ANDERSON, N. and MICKLEM, H.S.: Serial Depletion and Regeneration of the Murine Hematopoietic System. J.Exp.Med. 155 (1982), 432 - 444.

12o. ROTTER, W. und BÜNGELER, W.: Blut und blutbildende Organe. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie (E. Kaufmann - M. Staemmler). Berlin: W. de Gruyter & Co. (1955).

121. SASAKI, K., MATSUMURA, G. and ITO, T.: Effects of Pregnancy on Erythropoiesis in the Splenic Red Pulp of the Mouse: A Quantitative Electron Microscopic Study. Archiv. histol Japonicum 44 (1981). 429 - 438.

122. SAWERS, A., DAVSON, J., BRAGANZA, J. et al.: Systemic mastocytosis, myelofibrosis and portal hypertension. J. Clin. Pathol. 35 (1982), 617 - 619.

123. SCOLNICK, E.M., WEEKS, M.O., SHIH, T.Y. et al.: Markedly Elevated Levels of an Endogenous sarc Protein in a Hemopoietic Precursor Cell Line. Molecular and Cellular Biol. 1 (1981), 66 - 74.

124. SEIXAS, F.A.,WILLIAMS, K. and EGGLESTON,S.: Medical Consequences of Alkoholism Annals New York Acad. Sci. 252 (1975), 1o6 - 115.

125. SEWELL, R.B., POSTON, L., WILKINSON, S.P. et al.: Abnormalities in the Leukocyte Sodium Pump in Advanced Cirrhosis Gastroenterol 81 (1981). 676 - 68o.

126. SHAVER, R.W. and CLORE, F.C.: Extramedullary Hematopoiesis in Myeloid Metaplasia. AJR. 137 (1981), 874 - 876.

127. SHOREY, J., WEINBERG, M.N., FRENKEL, E.P.: Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver in a Case of Myelofibrosis with Extramedullary Hematopoiesis and Secondary Porta Venous Hypertension. Amer. Soc. Clin. Pathol. 72 (1979), 122 - 125.

128. SJÖGREN, U. and BRANDT, L.: Differences in morphology and mitotic activity between intra-and extra-medullary erythropoietic tissue in myeloid leukaemia. Scand. J. Haematol. 13 (1974), 116 - 12o.

129. SJÖGREN, U.: Morphologic studies of haemopoietic tissue in myeloid leukaemias and megaloblastic anaemia. thesis Lund (1975).

13o. SJÖGREN, U.: Erythroblastic island and extra-medullary erythropoiesis in chronic myeloid leukaemia. Acta haemat. 55 (1976), 272 - 276.

131. SJÖGREN, U. and BRANDT,L.: Different composition and mitotic activity of the haemopoietic tissue in bone marrow, spleen and liver in myeloid leukaemia. Acta haemat. 55 (1976), 73 - 8o.

132. SJÖGREN, U.: Different composition of the Erythropoietic tissue in bone marrow, spleen and liver in myelofibrosis. Acta haemat. 59 (1978), 231 - 236.

133. STOHLMANN, F., QUESENBERRY, P.J. and TYLER, W.S.: The Regulation of Myelopoiesis as Approached with in Vivo and in Vitro Techniques. Progress in Hematology 259 - 297.

134. STUTTE, H.J.: Hypersplenismus und Milzstruktur. Georg Thieme Verlag 28 (1974), 1 - 55.

135. STUTTE, H.J.: Die Milz. In: Remmele, W. (Hrsg.) Pathologie, 1. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1984 noch im Druck).

136. STUTTE, H.J.: Pathologie der Anämien.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 67 (1983).

137. TANNER, M.S., JACKSON, D. and MOWAT, A.P.: Hepatic Collagen Synthesis in a Rat Model of Cirrhosis, and its Modification by Colchicine.
J. Pathology 135 (1981), 179 - 187.

138. THALER, H.: Die Alkoholhepatitis.
Internist 2o (1979), 179 - 184.

139. THAPLIYAL, J.P., PATI, A.K., SINGH, V.K. et al.: General and Comparative Endocrinology 46 (1982), 327 - 332.

14o. THE LANCET: Endotoxin and cirrhosis.
Lancet 1 (1982), 318-319.

141. THE LANCET: Blood and Alcohol.
Lancet 1 (1983), 397.

142 TRIVEDI, P. and MOWAT, A.P.: Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Fibrosis and Cirrhosis in the Developing Rat: An Experimental Model of Cirrhosis in Childhood.
Br.J.exp. Path. 64 (1983), 25 -33.

143. UDUPA, K.B. and LIPSCHITZ, D.A.: Endotoxin-Induced Suppression of Erythropoiesis: The Role of Erythropoietin and a Heme Synthesis Stimulating Factor.
Blood 59 (1982), 1267 - 1271.

144. VALDES-DAPENA, M.A., GILLANE, M.M., ROSS, D.: Extramedullary Hematopoiesis in the Liver in Sudden Infant Death Syndrome.
Arch. Pathol. Lab.Med. 1o3 (1979), 513 - 515.

145. WANG, J.C. and TOBIN, M.S.: Mechanism of extramedullary haematopoiesis in rabbits with saponin-induced myelofibrosis and myeloid metaplasia.
Brit. J. Haematol. 51 (1982), 277 - 284

146. WETZEL, H.-P., ADAM, W. und HEIMPEL, H.: Vergleichende nuclearmedizinische und histologische Untersuchungen über die extramedulläre Blutbildung in Milz und Leber bei Osteomyelosklerose. Die Milz, Lennert, K. und Harms, D., Springer-Verlag (197o).

147. WILLIAMS, R., CONDON, R.E., WILLIAMS, H.S.: Splenic Blood Flow in Cirrhosis and Portal Hypertension. Clin. Sci. 34 (1968), 441 - 452.

148. WILLIAMSON, P.L., MASSEY, W.A., PHELPS,B.M. et al.: Membrane Phase State and the Rearrangement of Hematopoietic Cell Surface Receptors. Molecular and Cellular Biol. 1 (1981), 128 - 135.

149. WINDLER, E., KLOSE, G., GRETEN, H.: Syndrom des toxischen Schocks. Dtsch. med. Wschr. 1o6 (1981), 1283 - 1285.

15o. WINTROBE, M.M.: Clinical Hematology. Eighth Edition (1981) Lea & Febiger, Philadelphia.

151. WOLF, N.S.: Dissecting the Hematopoietic Microenvironment. Cell Tissue Kinet. 7 (1974), 89 - 98.

152. WOLF, N.S.: Dissecting the Hematopoietic Microenvironment. Exp. Hematol. 1o (1982), 98 - 1o7.

153. WOLF, N.S.: Dissecting the Hematopoietic Microenvironment. Exp. Hematol. 1o(1982), 1o8 - 118.

154. WOLF, N. and ROSSE, C.: Distribution and Identity of the Earliest Proliferating Progeny of Colony-Forming Cells in Regenerating Murine Spleen and Bone Marrow. Amer.J.Anat. 163 (1982),131 - 14o.

155. YOKOYAMA, M. and KITAMURA, Y.: Spleen colony-forming cell as common precursor of tissue mast cells and granulocytes. Nature 294 (1981), 29o.

156. YOUNG, N.S. and HWANG-CHEN, S.-P.: Anti-K562 cell monoclonal antibodies recognize hematopoietic progenitors. Proc. Natl. Acad. Sci. 78 (1981), 7o73 - 7o77.

157. ZANJANI, E.D., LIM, G., MCGLAVE, P.B. et al.: Adult haematopoietic cells transplanted to sheep fetuses continue to produce adult globins. Nature 295 (1982), 244 - 245.

158. ZIVNY, J., KOBILKOVA, J., NEUWIRT, J. et al.: Regulation of Erythropoiesis in Fetus and Mother during Normal Pregnancy. Obstet. and Gyn. 6o (1982), 77 - 81.

159. ZWAAN, F.E.: Haemopoietic Progenitor Cells in Peripheral Blood. Blut 45 (1982), 87 - 95..

ANHANG

Tab.22: Maße und Gewichte der Patienten der Kontrollgruppe (n=25)

Fallnummer	Geschlecht	Gewicht in kg	Länge in cm
1	m	6o	167
2	w	47	169
3	w	5o	17o
4	m	75	165
5	m	7o	161
6	w	58	16o
7	m	72	171
8	m	83	182
9	m	47	163
1o	m	72	17o
11	w	55	171
12	m	63	161
13	m	83	176
14	w	55	175
15	m	85	165
16	m	8o	174
17	w	75	166
18	m	69	166
19	m	9o	189
2o	w	58	168
21	w	9o	155
22	m	95	175
23	m	38	147
24	m	11o	175
25	w	63	163

Tab.23: Maße und Gewichte der Patienten der Testgruppe (n=25). In drei Fällen wurden die Patienten notfallmäßig eingeliefert und verstarben kurze Zeit später in der Klinik. Gewichtsdaten von diesen Patienten waren nicht zu erheben, da diese Patienten aus dem Krankenhaus Nordwest stammen und dort eine routinemäßige Gewichtsbestimmung postmortal nicht erfolgt.

Fallnummer	Geschlecht	Gewicht in kg	Länge in cm
1	m	74	18o
2	w	63	16o
3	w	57	166
4	m	1o1	186
5	m	88	175
6	w	7o	173
7	m	58	166
8	w	74	168
9	m	5o	165
1o	w	49	165
11	m	85	171
12	w	55	15o
13	w	73	16o
14	w	4o	155
15	w	48	155
16	w	59	162
17	m	76	181
18	m	72	184
19	m	5o	183
2o	m	63	17o
21	m	--	18o
22	m	--	176
23	w	62	175
24	m	--	176
25	m	73	184

Tab. 24: Angabe von Hb in g%;Hk in %;Erythrozytenzahlen in $x1o^6$;
Leukozytenzahlen in $x1o^3$;SGOT,SGPT,AP und Gamma-GT in U/l.

Klinische Parameter der Patienten der Testgruppe (n=25)

Fallnummer	Alter	Geschlecht	Hb	Hk	Erythrozyten	Leukozyten	SGOT	SGPT	AP	Gamma-GT
1	62	m	9.6	29.3	3.11	4.5oo	11	17	--	--
2	69	w	8.4	29.8	2.56	11.9oo	16	6	17o	13
3	75	w	4.1	11.8	o.98	1.9oo	435	48o	175	95
4	31	m	12.1	35.6	3.73	41.8oo	64o	39o	156	4o
5	58	m	14.8	38.2	4.54	3.3oo	86	6o	12o	2o
6	61	w	--	--	--	3.ooo	--	--	--	--
7	58	m	13.2	46.o	4.2o	4.3oo	3o	19	--	2o
8	56	w	5.4	18.9	1.96	15.5oo	318	126	42	9
9	43	m	7.5	23.9	2.55	2o.ooo	19	17	13o	25
1o	66	w	1o.3	32.3	3.49	17.4oo	2o	13	168o	285
11	45	m	12.1	36.8	3.48	5.4oo	21	19	194	2o
12	77	w	8.1	24.3	2.68	7.1oo	13	1o	14o	37
13	62	w	12.4	31.o	3.4o	12.8oo	25	38	528	122
14	79	w	13.6	44.4	4.o3	29.3oo	3o	21	3o7	46
15	76	w	11.9	38.4	3.94	7.9oo	24	26	187	32
16	83	w	14.3	44.7o	5.29	7.8oo	11	15	216	22
17	48	m	1o.o	31.7o	3.25	2.5oo	77	17	185	32
18	72	m	11.9	33.5o	3.46	9.9oo	115o	2415	985	1o5
19	53	m	11.2	37.o4	3.46	8.9oo	12	16	124	18
2o	33	m	11.9	34.8o	3.4o	13.9oo	39	8	371	--
21	45	m	--	--	--	--	--	--	--	--
22	51	m	12.1	32.oo	3.65	8.6oo	19	12	175	--
23	6o	w	1o.9	32.9o	3.2o	13.5oo	26	14	194	24
24	7o	m	14.2	42.4	4.o2	11.2oo	24	17	236	56
25	39	m	11.6	33.9o	3.58	21.1oo	53	111	268	--

Mittelwerte und Standardabweichungen der klinischen Parameter:

Hb

m $\bar{x}$=1o.86;s=3.61;
w $\bar{x}$= 9.o4;s=4.4o;

m+w $\bar{x}$=1o.o6;s=4.oo;

Hk

m $\bar{x}$=32.5o;s=1o.77;
w $\bar{x}$= 2.72;s=15.88;

m+w $\bar{x}$=25.82;s=15.68;

Erythrozyten

m $\bar{x}$=3.32;s=1.o7;
w $\bar{x}$=2.72;s=1.72;

m+w $\bar{x}$=3.12;s=1.26;

Leukozyten

m $\bar{x}$=11 1oo.oo;s=1o 821.56;
w $\bar{x}$=11 645.45;s= 7 639.94;

m+w $\bar{x}$=11 34o.oo;s= 9 371.72;

SGOT

m $\bar{x}$=155.79;s=329.67;
w $\bar{x}$= 83.45;s=147.47;

m+w $\bar{x}$=123.96;s=263.26;

SGPT

m $\bar{x}$=222.71;s=639.oo;
w $\bar{x}$= 68.o9;s=14o.68;

m+w $\bar{x}$=154.68;s=485.37;

AP

m $\bar{x}$=21o.28;s=246.48;
w $\bar{x}$=33o.82;s=468.16;

m+w $\bar{x}$=263.32;s=357.41;

Gamma-GT

m $\bar{x}$=24.oo;s=28.92;
w $\bar{x}$=62.27;s=82.64;

m+w $\bar{x}$=4o.84;s=6o.62;

In der Testgruppe wurden 11 kleinknotige und 14 postnekrotische Leberzirrhosen diagnostiziert. Dabei lag folgende Geschlechterverteilung vor:

Tab. 25:

Kleinknotige Leberzirrhose	
Männer	7
Frauen	4
Postnekrotische Leberzirrhosen	
Männer	7
Frauen	7

Herrn Professor Dr. med. H.J. Stutte danke ich besonders für die Vergabe des Dissertationsthemas und für die Benutzung der Institutseinrichtungen. Durch seine ständige Bereitschaft, auf meine Fragen einzugehen, Kritik an richtiger Stelle zu üben und eine immer bestehende zweite Möglichkeit anzubieten, hat er wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Ebenso sei ihm dafür gedankt, daß er als Lehrer die Ergebnisse seines Schülers auf ihre "pathologische Richtigkeit und Exaktheit" überprüft hat.

Desweiteren gilt mein Dank seinem Oberarzt Herrn Dr. med. H. Müller, der mir viele praktische Tips gab und mich bei der Anfertigung der Photographien sehr unterstützt hat. Recht herzlich danken möchte ich auch Frau R. Hanagarth und Frau F. Müller für die Anfertigung der histologischen Präparate, sowie für die prompte Erledigung aller Wünsche im technischen Bereich.

Dank schulde ich auch Herrn Dr. med. G. Makosch aus dem Zentrum der Kinderheilkunde, mit dessen Hilfe die statistische Auswertung der Ergebnisse durchgeführt wurde. Dem Geschäftsführenden Direktor des Zentrums der Rechtsmedizin Herrn Prof. Dr. med. Gerchow und dem Leiter der Abteilung für Pathologie des Krankenhauses Nordwest Herrn Prof. Dr. med. Höer danke ich für den Zutritt zu ihren Abteilungen.

LEBENSLAUF

Klaus-Dieter Palitzsch
Gartenstraße 79
6000 Frankfurt am Main 70
Geboren am 16.11.1957 in Chemnitz
Eltern:Prof.Dr.med.Dieter Palitzsch,Kinderarzt
Helga,Lisa Palitzsch,geb.Wagner,Lehrerin a.D.

Schulbildung

1964-1968	Ottheinrich Schule in Neuburg/Donau
1968-1972	Descartes Gymnasium in Neuburg/Donau
1972-1977	Grimmelshausen Gymnasium in Gelnhausen
27.06.1977	Reifeprüfung

Hochschulbildung

WS 1977/78	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
28.08.1979	Ärztliche Vorprüfung
28.08.1980	1.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 1981	Beginn der Arbeit an meiner Dissertation
WS 1980	Hilfsassistent im Zentrum der Sencken-bergischen Anatomie
SS 1981-SS 1983	Hilfsassistent im Praktikum der Biochemie für Mediziner im Gustav-Embden-Institut für Biologische Chemie Frankfurt am Main
18.03.1983	2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1984	3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Schriftlicher und mündlicher Teil
Oktober 1983	Mitautor im Lehrbuch für Kinderheilkunde für Studenten und Ärzte (Enke Verlag)
Seit 02.05.1984	Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin. II.Med.Klinik,Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg (Direktor:Prof. Dr.med.K.H.Usadel)

Frankfurt am Main,22.Juni 1984

Klaus-Dieter Palitzsch

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt a.M. zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

" Zur Frage der extramedullären Hämatopoese der menschlichen Milz bei Leberzirrhose"

im Senckenbergischen Zentrum der Pathologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Leitung von:

Herrn Prof. Dr. med. H.J. Stutte

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt a.M., den 26. März 1984

Klaus-Dieter Palitzsch

(Klaus-Dieter Palitzsch)